

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis contiene:

Propionato de fluticasona..... 250 mcg

Salmeterol.....25 mcg (equivalente a Xinafoato de salmeterol.....36.3 mcg)

Excipientes c.s.p. 1 Dosis

*Para consultar la lista de excipientes ver sección 6.1.*

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para Inhalación en Envase a Presión

### 4. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción corta administrados "a demanda".
- Pacientes adecuadamente controlados con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.

#### 4.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

##### Dosis

Los pacientes deben usar diariamente Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión, a fin de obtener un beneficio óptimo, aun cuando no tengan síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la dosis de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por una evaluación médica. Debe ajustarse la **dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticosteroide por vía inhalatoria.** Como alternativa, aquellos pacientes que precisen de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada podrán recibir Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión una vez al día si, a criterio de su médico, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso de que la dosis de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe ser administrada por la mañana.

Los pacientes deben recibir la dosis de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad.

##### Adultos y adolescentes a partir de 12 años

Dos inhalaciones de 250 microgramos de propionato de fluticasona y 25 microgramos de salmeterol dos veces al día.

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave) para los que es esencial un control rápido del asma. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

#### Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Instrucciones de uso:**

Se debe enseñar a los pacientes el manejo adecuado del envase aerosol (ver inserto para el paciente).

Durante la inhalación, es preferible que el paciente esté de pie o sentado. El envase aerosol se ha diseñado para ser utilizado en posición vertical.

#### Comprobación del envase aerosol

Antes de usar por primera vez el envase aerosol, retirar la tapa de la boquilla pulsadora apretando suavemente por los lados, agitar bien el envase aerosol, sujetar el envase aerosol en posición vertical colocando el dedo pulgar en la base del envase aerosol, debajo de la boquilla pulsadora, y liberar al aire para asegurar, de esta manera, el funcionamiento del envase aerosol. Se debe agitar el envase aerosol inmediatamente antes de cada inhalación. Si ha transcurrido una semana o más sin utilizar el envase aerosol, se debe quitar el protector del aplicador, agitar bien el envase aerosol y liberar al aire mediante dos aplicaciones.

#### Utilización del envase aerosol

1. Los pacientes deben retirar la tapa de la boquilla pulsadora, apretando suavemente por los lados.
2. Los pacientes deben comprobar que no hay partículas extrañas por dentro y por fuera del envase aerosol, incluyendo la boquilla pulsadora.
3. Los pacientes deben agitar bien el envase aerosol para asegurar la eliminación de cualquier partícula extraña y que el contenido del envase aerosol se mezcla adecuadamente.
4. Los pacientes deben sujetar el envase aerosol en posición vertical entre los dedos y el pulgar, colocando el pulgar en la base del envase aerosol, por debajo de la boquilla.
5. Los pacientes deben expulsar tanto aire como les sea posible y colocar la boquilla pulsadora entre los dientes y cerrar los labios alrededor de la boquilla pulsadora. Los pacientes no deben morder la boquilla pulsadora.
6. Inmediatamente después de comenzar a tomar aire por la boca, los pacientes deben pulsar firmemente la parte superior del envase aerosol para liberar la dosis de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión, y continuar tomando aire profunda y constantemente.
7. Mientras contienen la respiración, los pacientes deben retirar la boquilla pulsadora de la boca y quitar el dedo de la parte superior del envase aerosol. Los pacientes deben continuar aguantando la respiración el tiempo que les sea posible.
8. Para administrar una segunda inhalación, los pacientes deben mantener el envase aerosol en posición vertical y esperar medio minuto antes de repetir los pasos 3 a 7.
9. Los pacientes deben volver a colocar la tapa de la boquilla pulsadora inmediatamente en su posición correcta, empujando firmemente y ajustándolo hasta oír un chasquido. No se requiere una fuerza excesiva.

#### **IMPORTANTE**

Los pacientes no deben efectuar los pasos 5, 6 y 7 rápidamente. Es importante iniciar la respiración tan lentamente como se pueda, justamente antes de pulsar el envase aerosol. Es aconsejable que los pacientes

practiquen en el espejo las primeras veces. Si observan una "especie de niebla" saliendo por la parte superior del envase aerosol o por los lados de la boca deben comenzar desde el paso 3.

Los pacientes deben enjuagarse la boca con agua y escupirla, y/o cepillarse los dientes después de cada dosis administrada, con el fin de minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngea y ronquera.

#### Limpieza

Su envase aerosol debe limpiarse al menos una vez a la semana.

1. Retire la tapa de la boquilla pulsadora.
2. No retirar el envase aerosol del protector de plástico.
3. Limpiar la boquilla pulsadora por dentro y por fuera, así como la tapa con un paño seco.
4. Volver a colocar la tapa de la boquilla pulsadora en su posición correcta hasta oír un chasquido. No se requiere una fuerza excesiva.

**NO SUMERGIR EN AGUA EL ENVASE AEROSOL.**

#### Vía de administración

Inhalatoria.

### **4.3. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los ingredientes farmacéuticos activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción. Se debe advertir a los pacientes de que lleven en todo momento su envase aerosol para el alivio de los síntomas de un ataque agudo de asma.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión.

El aumento en la necesidad de utilizar la medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o una disminución de la respuesta a esta medicación de rescate indican un empeoramiento en el control del asma y los pacientes deben ser examinados por un médico.

Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que se le debe hacer una evaluación inmediata. Debe considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea.

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión (ver sección 4.2).

El tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión no debe suspenderse bruscamente debido al riesgo de exacerbaciones. La medicación debe suspenderse bajo supervisión médica.

Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, vírales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.

Raramente Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión puede causar arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardíaco y en pacientes con diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocalemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

Se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.8), lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata la sibilancia y dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente.

Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión, examinar al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han notificado reacciones adversas farmacológicas del tratamiento con agonistas  $\beta_2$ , tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.

Pueden aparecer reacciones sistémicas con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estas reacciones aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Las posibles reacciones sistémicas incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de reacciones psicológicas o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (para mayor información sobre las reacciones sistémicas de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes ver la sección "Población pediátrica" más adelante). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.

La absorción sistémica de salmeterol y propionato de fluticasona se realiza mayoritariamente a través de los pulmones. Como el uso de una cámara de inhalación con un envase aerosol presurizado puede aumentar la cantidad de fármaco que llega a los pulmones, se debe tener en cuenta que esto podría producir potencialmente un aumento en el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de

emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que puedan producir estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de reacciones adversas sistémicas de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan reacciones adversas sistémicas cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

En un estudio de 3 años de duración, realizado en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que recibieron salmeterol y propionato de fluticasona en combinación a dosis fija administrado mediante el dispositivo Accuhaler, se produjo un aumento en las notificaciones de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) en comparación con placebo (ver sección 4.8). En un estudio EPOC a 3 años los pacientes de edad avanzada, pacientes con un índice de masa corporal bajo (<25 kg/m<sup>2</sup>) y los pacientes clasificados como muy graves (VEMS <30 % del normal) tuvieron el mayor riesgo de desarrollar neumonía con independencia del tratamiento. Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones se superponen con frecuencia con las de las exacerbaciones. Si un paciente con EPOC grave ha experimentado neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión suspensión para inhalación en envase a presión en pacientes con EPOC, por lo que Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión suspensión para inhalación en envase a presión no está indicado para el tratamiento de pacientes con EPOC.

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta significativamente la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de las reacciones sistémicas (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer reacciones sistémicas del tratamiento con salmeterol (ver sección 4.5).

#### Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### Población pediátrica

Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente  $\geq 1000$  microgramos/día) pueden estar, en particular, en situación de riesgo. Pueden aparecer reacciones sistémicas, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Las posibles reacciones sistémicas incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes y más raramente, una serie de reacciones psicológicas o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe considerar remitir a los niños o adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.

Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. **Se debe reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

#### **4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Los  $\beta$  bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol. Debe evitarse la utilización de fármacos  $\beta$  bloqueantes tanto selectivos como no selectivos en pacientes con asma, a menos que haya razones que obliguen a ello. Como resultado de la terapia  $\beta_2$  agonista, puede aparecer hipocalcemia

potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas  $\beta$  adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

#### Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo CYP3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo CYP3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de Síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de reacciones adversas sistémicas de tipo glucocorticoide.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol y productos que contienen cobicistat o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se deben evitar estas combinaciones, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

#### Salmeterol

##### *Inhibidores potentes del CYP3A4*

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1.4 veces la  $C_{max}$  y 15 veces el AUC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otras reacciones sistémicas del tratamiento con salmeterol (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solo (ver sección 4.4).

No se han observado reacciones clínicamente significativas sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer reacciones adversas sistémicas del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

##### *Inhibidores moderados del CYP3A4*

La administración conjunta de eritromicina (500 mg tres veces al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 6 días produjo un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición de salmeterol (1.4 veces la  $C_{max}$  y 1.2 veces el AUC). La administración concomitante con eritromicina no se asoció con ningún efecto adverso grave.

## **4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### Fertilidad

No hay datos en humanos. Sin embargo, los estudios realizados en animales no mostraron reacciones del salmeterol o propionato de fluticasona en la fertilidad.

#### Embarazo

Existen una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 embarazos) que indican que Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma.

#### Lactancia

Se desconoce si salmeterol y propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna.

Los estudios han demostrado que salmeterol y propionato de fluticasona, y sus metabolitos, se excretan en la leche de ratas lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA**

La influencia de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. REACCIONES ADVERSAS**

Como Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos compuestos.

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se han identificado a partir de los datos de ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo.

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta Neumonía Bronquitis Candidiasis esofágica	Frecuentes Frecuentes <sup>1,3</sup> Frecuentes <sup>1,3</sup> Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Reacciones de hipersensibilidad cutánea Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo) Síntomas respiratorios (disnea) Síntomas respiratorios (broncoespasmo) Reacciones anafilácticas incluyendo shock	Poco frecuentes Raras  Poco frecuentes Raras Raras

	anafiláctico	
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	Raras <sup>4</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hiperglucemia	Frecuentes <sup>3</sup> Poco frecuentes <sup>4</sup>
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Trastornos del sueño Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras  Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes <sup>1</sup> Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas Glaucoma Visión borrosa	Poco frecuentes Raras <sup>4</sup> No conocida <sup>4</sup>
Trastornos cardiacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardiacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles) Fibrilación auricular Angina de pecho	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras  Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Irritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes <sup>2,3</sup> Frecuentes Frecuentes Frecuentes <sup>1,3</sup> Raras <sup>4</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes <sup>1,3</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes <sup>1,3</sup> Frecuentes Frecuentes

1. Notificado frecuentemente con placebo
2. Notificado muy frecuentemente con placebo
3. Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años
4. Ver sección 4.4

#### Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista  $\beta_2$ , tales como temblor, palpitations y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (aftas) en boca y garganta, y rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en la boca y la garganta pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en la boca y en la garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión.

### Población pediátrica

Las posibles reacciones sistémicas incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes (ver sección 4.4.). Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad e irritabilidad.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: [ftvigilancia@labot.com.pe](mailto:ftvigilancia@labot.com.pe), Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

## **4.9. SOBREDOSIS**

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión; no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareos, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea, y taquicardia. Si el tratamiento con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista  $\beta$ , debe considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipocalcemia y, por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la reposición de potasio.

**Aguda:** La inhalación de forma aguda de dosis de propionato de fluticasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función suprarrenal se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

**Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado:** Se debe monitorizar la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se establezca, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada. Consulte la sección 4.4: riesgo de supresión suprarrenal.

En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión con una posología adecuada para el control de los síntomas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo Farmacoterapéutico: Adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excluyendo anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK06

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Fluticasona + Salmeterol 250 mcg + 25 mcg/dosis Suspensión para Inhalación en Envase a Presión contiene salmeterol y propionato de fluticasona que tienen diferentes mecanismos de acción.

A continuación, se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

#### Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor.

Salmeterol da lugar a una broncodilatación más prolongada, que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas para los agonistas de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos convencionales de duración de acción corta.

#### Propionato de fluticasona:

El propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria a las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea a nivel pulmonar que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, con menos reacciones adversas que cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

#### Mecanismo de acción

Eficacia clínica y seguridad

#### **Ensayos clínicos en Asma**

Se ha realizado un estudio de 12 meses de duración (GOAL – “*Gaining Optimal Asthma Control*”), en 3416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, en el que se ha comparado la eficacia y seguridad de la combinación de salmeterol y fluticasona frente a corticosteroides inhalados en monoterapia (propionato de fluticasona) para determinar si los niveles predefinidos de control del asma eran alcanzables. Se fue aumentando el tratamiento cada 12 semanas hasta alcanzar un “control total”\*\* o la dosis máxima de fármaco. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con la combinación de salmeterol y fluticasona que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) en monoterapia y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

\*Se alcanzó un “buen control” del asma y de manera más rápida con la combinación de salmeterol y fluticasona que con los corticosteroides inhalados en monoterapia. El tiempo de tratamiento en el que el 50% de los pacientes alcanzaron su primera semana de “buen control” fue de 16 días para el grupo tratado con la combinación de salmeterol y fluticasona comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticosteroides inhalados en monoterapia. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de “buen control” fue de 16 días en el grupo tratado con la combinación de salmeterol y fluticasona comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados en monoterapia.

Los resultados generales del estudio mostraron:

<b>Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) o Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio</b>				
<b>Tratamiento previo al estudio</b>	<b>Salmeterol / Fluticasona</b>		<b>Propionato de fluticasona</b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
<b>No CI</b> (solo agonistas $\beta$ adrenérgicos de corta duración)	78%	50%	70%	40%
<b>Dosis bajas de CI</b> ( $\leq$ 500 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	75%	44%	60%	28%
<b>Dosis medias de CI</b> ( $>$ 500 a 1000 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	62%	29%	47%	16%
<b>Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento</b>	71%	41%	59%	28%

\* “Buen control” del asma: 2 días o menos con puntuación de síntomas mayores a 1 (la puntuación de síntomas = 1 se define como “síntoma de corta duración durante el día”), uso de agonistas  $\beta_2$  de corta duración de acción durante 2 días o menos y 4 o menos veces por semana, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni reacciones adversas que obliguen a modificar el tratamiento.

\*\* “Control total” del asma: ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas  $\beta_2$  de corta duración de acción, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni reacciones adversas que obliguen a modificar el tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que 50/100 microgramos de salmeterol y fluticasona dos veces al día puede ser utilizado como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma persistente moderado en los que se considere esencial alcanzar el control del asma rápidamente (ver sección 4.2).

Se ha realizado un estudio doble ciego, randomizado, de grupos paralelos, de 318 pacientes con asma persistente, de edad igual o superior a 18 años, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de dos inhalaciones dos veces al día (dosis dobles) de salmeterol y fluticasona durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de salmeterol y fluticasona durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el  $\beta$  agonista [temblor: 1 paciente (1%) vs 0 pacientes; palpitaciones: 6(3%) vs 1(<1%); calambres musculares: 6(3%) vs 1(<1%)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado [p.ej., candidiasis oral: 6(6%) vs 16(8%), ronquera: 2(2%) vs 4(2%)] cuando se compara con la pauta posológica habitual de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el  $\beta$  agonista debe tenerse en cuenta si se considera doblar la dosis de salmeterol y fluticasona en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

## Asma

### “Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART)

El estudio de salmeterol en asma multicéntrico SMART es un estudio de 28 semanas realizado en EE.UU., en el que se evaluó la seguridad del tratamiento con salmeterol en comparación con placebo en adultos y adolescentes además de la terapia habitual. Aunque no hubo diferencias significativas en el criterio principal de valoración, la determinación de forma combinada del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida, el estudio mostró un aumento significativo en las muertes relacionadas con el asma en pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 13176 pacientes tratado con salmeterol versus 3 muertes de 13179 pacientes tratados con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso simultáneo de corticosteroides inhalados, y solo el 47% de los sujetos informaron el uso de CI al inicio del estudio.

### Seguridad y eficacia de Salmeterol-Propionato de fluticasona versus Propionato de fluticasona

Se realizaron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos tenían asma persistente de moderada a grave con un historial en el año anterior de hospitalizaciones relacionadas con el asma o exacerbaciones. El objetivo primario de ambos estudios fue determinar si la adición de LABA a la terapia CI (salmeterol-PF) no era inferior a CI solo (PF) en términos del riesgo de eventos relacionados con el asma (hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal y muerte). Un objetivo secundario de eficacia de estos estudios fue evaluar si CI / LABA (salmeterol-PF) era superior al tratamiento con CI solo (PF) en términos de exacerbación de asma grave (definiendo el deterioro del asma como la necesidad del uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o visita a urgencias que requiere del uso corticosteroides sistémicos).

Un total de 11679 y 6208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los ensayos AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos ensayos (ver la tabla a continuación).

Eventos graves relacionados con el asma en los estudios de AUSTRI y VESTRI a las 26 semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Objetivo final combinado (Hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Cociente de riesgo Salmeterol-PF / PF (IC del 95%)	1.029 (0.638 - 1.662) <sup>a</sup>		1.285 (0.726 - 2.272) <sup>b</sup>	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	34	33	27	21

Intubación endotraqueal	0	2	0	0
-------------------------	---	---	---	---

<sup>a</sup> Si la estimación superior del IC 95% resultante para el riesgo relativo fue menor a 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

<sup>b</sup> Si la estimación superior del IC 95% resultante para el riesgo relativo fue menor a 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo final secundario de eficacia, se observó en ambos estudios la reducción en el tiempo hasta la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en relación con PF, sin embargo, solo AUSTRI alcanzó significación estadística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Número de sujetos con exacerbaciones	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-PF/PF Hazard ratio (95% CI)	0.787 (0.698; 0.888)		0.859 (0.729;1.012) <sup>b</sup>	

#### Población pediátrica

En el ensayo SAM101667, realizado en 158 niños de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años de edad, con asma sintomática, la combinación de salmeterol/propionato de fluticasona es igualmente eficaz que aumentar la dosis de propionato de fluticasona al doble respecto al control de los síntomas y la función pulmonar. Este estudio no fue diseñado para investigar el efecto sobre las exacerbaciones.

En un ensayo aleatorizado de 12 semanas de duración realizado con niños con edades comprendidas entre los 4 y 11 años de edad [n=428] se comparó salmeterol/propionato de fluticasona Accuhaler (50/100 microgramos, una inhalación dos veces al día) con salmeterol/propionato de fluticasona inhalador (25/50 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día). El cambio medio ajustado respecto al valor basal del pico de flujo espiratorio medio matutino en las semanas 1-12 fue de 37.7 L/min en el grupo Accuhaler y de 38.6 L/min en el grupo del inhalador. También se observaron mejoras en ambos grupos de tratamiento en relación con la medicación de rescate y los días y noches libres de síntomas.

Se ha realizado un estudio doble ciego, multicéntrico de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos japoneses (6 meses a 4 años de edad) con asma bronquial infantil, para evaluar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF inhalador de dosis medida (25/50 microgramos, 1 o 2 inhalaciones dos veces al día) en comparación con PF en monoterapia (50 microgramos, 1 o 2 inhalaciones dos veces al día). El 99% (148/150) y el 95% (142/150) de los pacientes aleatorizados que recibieron salmeterol-PF o PF en monoterapia respectivamente, completaron el periodo doble ciego del estudio. Se evaluó la seguridad del tratamiento con salmeterol-PF inhalador de dosis medida (25/50 microgramos, 1 o 2 inhalaciones dos veces al día) a largo plazo en un periodo de extensión abierto del tratamiento durante 16 semanas. El 93% (268/288) completaron el periodo de extensión. El estudio no consiguió alcanzar su objetivo primario de eficacia, la media del cambio de la puntuación total de los síntomas del asma desde el inicio (periodo doble ciego). No se demostró superioridad estadísticamente significativa de salmeterol-PF frente a PF (95% IC [-2.47; 0.54], p=0.206). No existieron diferencias evidentes entre los perfiles de seguridad de salmeterol-PF y PF en monoterapia (periodo doble ciego de 8 semanas); además, no se identificaron nuevas señales de seguridad con la administración de salmeterol-PF en el periodo de extensión abierto de 16 semanas. Sin embargo, los datos sobre la eficacia y seguridad de salmeterol-PF son insuficientes para establecer la relación beneficio/riesgo de salmeterol-PF en niños menores de 4 años.

#### Medicamentos para el asma que contienen propionato de fluticasona durante el embarazo

Se realizó un estudio de epidemiológico de cohortes observacional retrospectivo con los registros electrónicos sanitarios del Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs tras la exposición durante el primer trimestre a PF inhalada y a salmeterol-PF frente a CI que no contienen PF. No se incluyó un placebo comparador en este estudio.

Dentro de la cohorte de asma de 5362 embarazos expuestos al CI en el primer trimestre, se identificaron 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) fueron expuestos a PF o salmeterol-PF de los cuales se identificaron 42 MCMs diagnosticadas. La odds ratio ajustada de MCMs diagnosticadas en 1 año fue de 1.1 (IC 95%: 0.5 – 2.3) para mujeres expuestas a PF frente a a mujeres expuestas a CI que no contienen PF con asma moderada y 1.2

(IC 95%: 0.7 a 2.0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de MCMs después de la exposición en el primer trimestre a PF sola frente a salmeterol-PF. Los riesgos absolutos de MCMs en todos los estratos de gravedad del asma variaron de 2.0 a 2.9 por cada 100 embarazos expuestos a PF, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15840 embarazos no expuestos a terapias de asma en la Base de Datos de Práctica General (2.8 eventos de MCM por cada 100 embarazos).

## 5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Cuando salmeterol y propionato de fluticasona se administraron en combinación por vía inhalatoria, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada cuando los fármacos se administraron por separado. Por consiguiente, en lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.

### Salmeterol

Salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo que los niveles plasmáticos no son predictivos del efecto terapéutico. Además, se dispone solo de datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol, a causa de la dificultad técnica de la determinación del fármaco en plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (aproximadamente 200 picogramos/ml o menos) alcanzadas tras la inhalación.

### Propionato de fluticasona:

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona inhalado en sujetos sanos varía aproximadamente entre un 5 y un 11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado, en pacientes con asma.

La absorción sistémica tiene lugar principalmente a través de los pulmones, siendo inicialmente rápida y posteriormente prolongada. El resto de la dosis inhalada puede ingerirse, contribuyendo mínimamente sin embargo a la exposición sistémica, debido a la baja solubilidad acuosa y a un metabolismo pre-sistémico, dando como resultado una disponibilidad por vía oral de menos del 1%. Hay un aumento lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.

La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (1.150 ml/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 l) y una semivida terminal de aproximadamente 8 horas.

La unión a proteínas plasmáticas es del 91%.

El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica. La vía principal es la metabolización, por la enzima CYP3A4 del citocromo P450, a un metabolito carboxílico inactivo. Se han hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.

El aclaramiento renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

### Población pediátrica

El efecto de 21 días de tratamiento con salmeterol-propionato de fluticasona inhalador 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin cámara de inhalación) o salmeterol-propionato de fluticasona Accuhaler 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día) fue evaluada en 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años con asma leve. La exposición sistémica al propionato de fluticasona fue similar para salmeterol-propionato de fluticasona inhalador con cámara de inhalación (107 pg hr/ml [95% IC: 45,7; 252,2]) y salmeterol-propionato de fluticasona Accuhaler (138 pg hr/ml [95% IC: 69,3; 273,2]), pero menor para salmeterol-propionato de fluticasona inhalador (24 pg hr/ml [95% IC: 9,6; 60,2]). La exposición sistémica a salmeterol fue similar para salmeterol-propionato de fluticasona inhalador, salmeterol-propionato de fluticasona inhalador con cámara de inhalación, y salmeterol-propionato de fluticasona Accuhaler (126 pg hr/ml [95% IC: 70; 225], 103 pg hr/ml [95% IC: 54; 200], y 110 pg hr/ml [95% IC: 55; 219], respectivamente).

## 5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

El único aspecto importante acerca de la seguridad del uso en humanos procedente de los estudios realizados con animales con salmeterol y propionato de fluticasona administrados por separado, fue la aparición de reacciones atribuidas a acciones farmacológicas exageradas.

En los estudios de reproducción con animales, los glucocorticosteroides han demostrado inducir malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para humanos a las dosis recomendadas. Los estudios realizados en animales con salmeterol han mostrado la aparición de toxicidad embriofetal solamente con niveles de exposición elevados. Tras la administración conjunta, se hallaron mayores incidencias de transposición de la arteria umbilical y de osificación incompleta del hueso occipital en ratas que recibieron dosis asociadas a anomalías conocidas inducidas por glucocorticoides. Ni xinafoato de salmeterol ni propionato de fluticasona han demostrado potencial genotóxico.

Se ha demostrado que el propelente sin CFC, norflurano, carece de efecto tóxico a concentraciones de vapor muy elevadas, que superan ampliamente las concentraciones a las que probablemente estén expuestos los pacientes, en un amplio rango de especies animales expuestos a diario durante periodos de dos años.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano

### 6.2. INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

### 6.3. TIEMPO DE VIDA ÚTIL

2 años.

*No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.*

### 6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C.

Agitar bien antes de usar.

No congelar. Protéjase de la luz solar directa.

**Advertencia:** Evitar el contacto con los ojos. No perforar el envase ni arrojar al fuego aun cuando aparentemente este vacío.

*No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.*

*Manténgase fuera del alcance de los niños.*

### 6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón conteniendo 1 envase aerosol por 120 dosis con boquilla pulsadora beige y tapa marrón de polipropileno.

### 6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

### 6.7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **JEWIM PHARMACEUTICAL (SHANDONG) CO., LTD. - CHINA**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

**DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:**

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600

Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

**6.8. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA**

08/2025