

Neumotide®

Fluticasona Propionato Salmeterol



Cápsulas con polvo para inhalar

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada cápsula con polvo para inhalar de Neumotide® 250 mcg contiene: Fluticasona Propionato 250,0 mcg, Salmeterol base (como xinafoato) 50,0 mcg. Excipientes: lactosa monohidrato micronizada, lactosa monohidrato cristalina.

Cada cápsula con polvo para inhalar de Neumotide® 500 mcg contiene: Fluticasona Propionato 500,0 mcg, Salmeterol base (como xinafoato) 50,0 mcg. Excipientes: lactosa monohidrato micronizada, lactosa monohidrato cristalina.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Salmeterol: Salmeterol es un agonista β_2 selectivo de acción prolongada (12 horas), con una larga cadena lateral que se une en el exo-sitio del receptor.

Estas propiedades farmacológicas de Salmeterol brindan una protección más eficaz contra la broncoconstricción provocada por la histamina y producen una broncodilatación más prolongada, de por lo menos 12 horas, que los agonistas β_2 convencionales de acción corta, a dosis recomendadas.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que el Salmeterol es un inhibidor potente y duradero de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂.

En el ser humano, el Salmeterol inhibe las fases precoz y tardía de la respuesta a un alérgeno inhalado; esta última, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente, dura más de 30 horas luego de una sola dosis. Una dosis única de Salmeterol atenúa la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que Salmeterol tiene una actividad no broncodilatadora adicional, pero todavía no se comprende del todo su importancia clínica. Su mecanismo es distinto del efecto antiinflamatorio de los corticosteroideos.

Fluticasona Propionato: Fluticasona Propionato administrado por inhalación a dosis recomendadas tiene una potente acción glucocorticóide antiinflamatoria a nivel pulmonar, lo que permite reducir los síntomas y exacerbaciones del asma sin los efectos adversos que se observan cuando se administran corticosteroides por vía sistémica.

Las hormonas corticosteroidales habitualmente se mantienen dentro del rango normal durante el tratamiento a largo plazo con Fluticasona Propionato inhalado, incluso a la dosis más elevada recomendada, tanto en niños como en adultos. Luego de la transferencia de otros esteroides inhalados, estas hormonas mejoran gradualmente independientemente del uso intermitente, pasado y presente, de esteroides orales, con lo que se demuestra la normalización de la función suprarrenal con Fluticasona Propionato inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento a largo plazo, determinada por un aumento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que cualquier compromiso residual de la reserva adrenal debido al tratamiento anterior puede persistir durante bastante tiempo.

Propiedades farmacodinámicas

Estudios clínicos con Salmeterol

Asma: un extenso estudio estadounidense (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) comparó la seguridad de Salmeterol o placebo sumado a la terapia habitual. No existieron diferencias significativas en el criterio de evaluación primario de los números combinados de muertes relacionadas a trastornos respiratorios y experiencias relacionadas con riesgo de vida a causa de trastornos respiratorios. El estudio mostró un aumento significativo de muertes relacionadas a asma en pacientes que recibían Salmeterol (13 muertes de 13.176 pacientes tratados por 28 semanas con Salmeterol versus 3 muertes de 13.179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concurrente de corticosteroideos inhalados. Sin embargo, el análisis post-hoc mostró que no existían diferencias

significativas entre los grupos de tratamiento para muertes relacionadas a asma para aquellos pacientes que utilizan esteroides inhalados de base (4/6.127 con Salmeterol versus 3/6.138 con placebo). El número de muertes relacionadas a asma en los grupos que no utilizaron esteroides inhalados fue de 9/7.049 con Salmeterol versus 0/7.041 con placebo. Más aún, un meta-análisis de 42 estudios clínicos que involucraron 8.030 pacientes con Salmeterol/Fluticasona Propionato y 7.925 pacientes con Fluticasona Propionato no mostró una diferencia estadística entre Salmeterol/Fluticasona Propionato y Fluticasona Propionato en cuanto a eventos respiratorios series relacionados o hospitalizaciones relacionadas a asma.

Estudios clínicos con Salmeterol/Fluticasona Propionato

Eficacia Clínica

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

- 71% de los pacientes tratados con Salmeterol/Fluticasona Propionato alcanzaron un "Buen control del asma", comparado con el 59% de pacientes tratados solamente con esteroides inhalatorios.
- 41% de los pacientes tratados con Salmeterol/Fluticasona Propionato alcanzaron un "Control total del asma", comparado con el 28% de pacientes tratados solamente con esteroides inhalatorios. "Buen control del asma" y "Control total del asma" se observaron antes con Salmeterol/Fluticasona Propionato que con esteroides inhalatorios solos, y con una dosis menor de corticosteroide.

El estudio GOAL también mostró:

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

* "Buen control del asma": síntomas ocasionales o uso ocasional de medicación de rescate u ocasionalmente un valor de pico flujo por debajo del 80% del predictivo, pero sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.

** "Control total del asma": ningún síntoma, ningún uso de medicación de rescate, todos los valores de pico flujo por encima del 80% del predictivo, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.

Dos estudios adicionales demostraron que, comparado con los pacientes que recibieron solamente esteroides inhalados, los pacientes tratados con Salmeterol/Fluticasona Propionato lograron una mejoría en la función pulmonar, tuvieron más días libres de síntomas de asma y necesitaron menos medicación de rescate, aunque la dosis de corticosteroide fue un 60% menor en el grupo de Salmeterol/Fluticasona Propionato que en grupo de comparación. El control de los parámetros inflamatorios (medidos en biopsias y lavado bronquial) se mantuvo en ambos grupos.

Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Propionato mejoró significativamente los síntomas de asma, la función pulmonar y redujo significativamente el uso de medicación de rescate, comparado con los componentes individuales o placebo. Los resultados del estudio GOAL demostraron que estas mejorías con Salmeterol/Fluticasona Propionato pueden mantenerse por lo menos durante 12 meses. **Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción para la reversibilidad del 10% para un agonista β_2 de acción corta:** estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Salmeterol/Fluticasona Propionato 50/250 mcg y 50/500 mcg mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la dificultad para respirar y el uso de la medicación de rescate. También hay mejorías significativas en el estado de salud.

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

Estudios clínicos con Salmeterol/Fluticasona Propionato:

EPOC: el estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) fue un estudio de 3 años de duración para evaluar el efecto del tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Propionato diskus 500/500 mcg dos veces al día, Salmeterol diskus 50 mcg dos veces al día, Fluticasona Propionato diskus 500 mcg dos veces al día o placebo en todas las causas de mortalidad en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con un nivel basal (pre-broncodilatador) de VEF1 < 60% del normal predicho fueron randomizados para recibir la medicación a doble ciego. Durante

el estudio, se les permitió a los pacientes utilizar el tratamiento habitual para EPOC con la excepción de otros corticosteroideos inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticosteroideos sistémicos de acción prolongada. La sobrevida a los 3 años se determinó para todos los pacientes a pesar de la discontinuación de la medicación del estudio. El criterio de evaluación primario fue la reducción de todas las causas de mortalidad a los 3 años para Salmeterol/Fluticasona Propionato vs. placebo.

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

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

Hubo una tendencia hacia una mayor sobrevida en sujetos tratados con Salmeterol/Fluticasona Propionato comparado con placebo a los 3 años, sin embargo esto no alcanzó un nivel estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.

El porcentaje de pacientes que murieron dentro de los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para placebo, 6,1% para Salmeterol, 6,9% para Propionato de Fluticasona y 4,7% para Salmeterol/Fluticasona Propionato.

El número promedio de exacerbaciones moderadas a severas por año fue significativamente reducido con Salmeterol/Fluticasona Propionato comparado con el tratamiento con Salmeterol, Fluticasona Propionato y placebo (tasa promedio en el grupo con Salmeterol/Fluticasona Propionato 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de Salmeterol, 0,93 en el grupo de Fluticasona Propionato y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a severas del 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p < 0,001$) comparado con placebo, del 12% comparado con Salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%; $p = 0,002$) y del 9% comparado con Fluticasona Propionato (IC del 95%: 1% a 16%; $p = 0,024$).

El Salmeterol y el Fluticasona Propionato redujeron significativamente los índices de exacerbaciones comparados con placebo en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p < 0,001$) y en un 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p < 0,001$) respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (del inglés, Health Related Quality of Life) medida con el cuestionario respiratorio St George's (SGRQ) mejoró por todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. El promedio de mejora en los tres años para Salmeterol/Fluticasona Propionato comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC del 95%: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), comparado con Salmeterol fue de -2,2 unidades ($p < 0,001$) y comparado con Fluticasona Propionato fue de -1,2 unidades ($p = 0,017$). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada en 3 años de tener neumonía informada como un evento adverso fue de 12,3% para placebo, 13,3% para Salmeterol, 18,3% para Fluticasona Propionato y 19,6% para Salmeterol/Fluticasona Propionato (índice de riesgo Salmeterol/Fluticasona Propionato vs. placebo: 1,64, IC del 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo diferencia significativa en muertes relacionadas a neumonía; las muertes durante el tratamiento adjudicadas principalmente a neumonía fueron 7 para placebo, 9 para Salmeterol, 13 para Fluticasona Propionato y 8 para Salmeterol/Fluticasona Propionato no hubo diferencia significativa en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% Fluticasona Propionato y 6,3% Salmeterol/Fluticasona Propionato; índice de riesgo para Salmeterol/Fluticasona Propionato vs. placebo: 1,22, IC del 95%: 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

Propiedades farmacocinéticas

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

Salmeterol: el Salmeterol actúa localmente en el pulmón y por lo tanto los niveles plasmáticos

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

Fluticasona Propionato: luego de la administración por vía intravenosa, la farmacocinética de Fluticasona Propionato es proporcional a la dosis y puede describirse por tres exponenciales. Fluticasona Propionato se distribuye ampliamente por el organismo (el V_{ss} es aproximadamente 300 l) y tiene un clearance muy elevado (depuración estimada 1,1 l/min), lo cual indica una extensa extracción hepática.

Las concentraciones plasmáticas máximas disminuyen aproximadamente un 98% dentro de 3 a 4 horas, y sólo bajas concentraciones plasmáticas están asociadas con la vida media terminal, que es de aproximadamente 8 horas.

Luego de la administración de Fluticasona Propionato por vía oral, un 87% a 100% de la dosis es excretada por las heces. Después de la dosis de 1 mg o de 16 mg, hubo un 20% y un 75%, respectivamente, se excreta por las heces en forma de compuesto primario. La biodisponibilidad absoluta por vía oral es ínfima (< 1%) debido a la asociación de una absorción incompleta en el aparato gastrointestinal y un intenso metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de Fluticasona Propionato ha sido estimada para cada dispositivo de inhalación disponible, a partir de la información de estudios farmacocinéticos de la vía endovenosa e inhalada y por comparaciones entre ellos. En sujetos adultos sanos la biodisponibilidad absoluta ha sido estimada para Fluticasona Propionato diskus (7,8%), Salmeterol/Fluticasona Propionato diskhaler (9,0%), Fluticasona Propionato aerosol (10,9%), Salmeterol/Fluticasona Propionato aerosol (5,3%) y Salmeterol/Fluticasona Propionato diskus (5,5%), respectivamente.

En los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha observado un menor grado de exposición sistémica a Fluticasona Propionato inhalado. La absorción sistémica de Fluticasona Propionato ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. La unión con las proteínas plasmáticas es del 91%. Fluticasona Propionato es intensamente metabolizado por la enzima CYP3A4 en un derivado carboxílico inactivo.

Los datos disponibles sobre la farmacocinética infantil concuerdan con los hallazgos en adultos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Neumotide® Cápsulas con polvo para inhalar es solamente para inhalación oral. Debe explicarse a los pacientes que Neumotide® tiene que utilizarse con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando están asintomáticos.

Los pacientes deben ser evaluados regularmente por un médico, de manera que las dosis de Neumotide® que están recibiendo continúen siendo las óptimas, sólo debiendo cambiarse por indicación médica.

Posología:

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

Los pacientes deben recibir la concentración de Neumotide® que contenga la dosis de Fluticasona Propionato apropiada a la severidad de su enfermedad.

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

Adultos y mayores de 12 años:

- una inhalación (50 mcg de Salmeterol y 250 mcg de Fluticasona Propionato) dos veces al día; o bien,
- una inhalación (50 mcg de Salmeterol y 500 mcg de Fluticasona Propionato) dos veces al día.

Niños mayores de 4 años:

No hay datos sobre el uso de Neumotide® en niños de menos de 4 años de edad. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de una inhalación de Neumotide® 50/250 mcg a Neumotide® 50/500 mcg dos veces al día. A una dosis de 50/500 mcg dos veces al día, Salmeterol / Fluticasona ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas en este grupo de pacientes (Ver **Estudios Clínicos**). **Grupos especiales de pacientes:** no es necesario ajustar la dosis de los pacientes ancianos ni tampoco en presencia de compromiso renal. No hay datos disponibles para el uso en pacientes con alteración en la función hepática.

CONTRAINDICACIONES

Salmeterol/Fluticasona Propionato está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Este producto contiene lactosa en polvo purificada (que contiene un pequeño porcentaje de proteína de la leche).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para controlar los síntomas de asma indica que el control de la enfermedad ha disminuido.

Un deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente amenazador para la vida y el paciente deberá ser reevaluado por el médico. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. Además, cuando la posología actual de Salmeterol/Fluticasona Propionato no haya dado un control adecuado de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, el paciente deberá ser evaluado nuevamente por el médico.

Deberá considerarse la posibilidad de aumentar las dosis de corticosteroides y en caso de infección, incluir la administración de antibióticos.

Para los pacientes con asma o EPOC, se debe considerar administrar terapias adicionales con corticosteroides, así como la administración de antibióticos, si una exacerbación se asocia con una infección.

El tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Propionato no debe suspenderse súbitamente en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación, la terapia debe disminuirse bajo supervisión médica. Para los pacientes con EPOC, debido a que la interrupción de la terapia puede asociarse con una descompensación sintomática la misma deberá ser supervisada por un médico.

Hubo un incremento en el reporte de neumonía en estudios de pacientes con EPOC que recibían Salmeterol/Fluticasona Propionato (Ver Reacciones adversas). Los médicos deben estar en alerta del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen. Como en el caso de todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Salmeterol/Fluticasona Propionato deberá administrarse con cautela en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente.

Salmeterol/Fluticasona Propionato deberá ser administrado con cautela en pacientes con severas alteraciones cardiovasculares, incluyendo anomalías del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipokalemia o tirotoxicosis no tratada.

Efectos cardiovasculares, como incrementos de la presión sanguínea sistólica y de la frecuencia cardíaca, pueden ocasionalmente ser observados con todas las drogas simpaticomiméticas, especialmente a dosis mayores que las terapéuticas. Por esta razón, Salmeterol/Fluticasona Propionato debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por lo tanto, Salmeterol/Fluticasona Propionato debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio sanguíneo.

El uso sistémico de agonistas β_2 puede provocar potencialmente hipokalemia seria, sin embargo, los niveles plasmáticos de Salmeterol son muy bajos luego de la inhalación de dosis terapéuticas. Como sucede con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de dificultad respiratoria luego de la dosis. Salmeterol/Fluticasona Propionato deberá ser discontinuado inmediatamente, el paciente evaluado y una terapia alternativa deberá ser instituida de ser necesario.

Se deberá tener cautela cuando se transfieren los pacientes al tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Propionato especialmente si hay motivos para suponer que la función suprarrenal está comprometida por el tratamiento anterior con esteroides sistémicos.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoide inhalado, particularmente a dosis elevadas administradas por períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos ocurran es significativamente menor que con corticoide orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes y disminución de la densidad ósea, cataratas y glaucoma. Es importante que la dosis de corticosteroides inhalados sea titulada a la menor dosis que mantenga un control efectivo.

La posibilidad de un deterioro en la respuesta adrenal debería ser siempre considerada en aquellas situaciones tanto de emergencia como programadas que puedan producir estrés y, en dichos casos, debería ser considerado un tratamiento corticoide apropiado (Ver Sobredosisificación).

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamientos con corticoide inhalados.

Deberá ser considerada una cobertura adicional con corticoide sistémicos durante los períodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios del tratamiento con Fluticasona Propionato inhalado deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes transferidos de esteroides orales pueden continuar con el riesgo de compromiso residual de la reserva adrenal durante bastante tiempo. Los pacientes que hayan recibido tratamiento de urgencia con dosis elevadas de corticosteroides en el pasado también pueden tener este riesgo. Esta posibilidad de compromiso residual

siempre debe tenerse presente en situaciones de urgencia o específicas que tengan posibilidad de producir estrés, debiendo considerarse el tratamiento apropiado con corticosteroides. Un importante grado de compromiso suprarrenal puede requerir una consulta con un especialista antes de procedimientos electivos.

Se han reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática (Ver Reacciones adversas) y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante el uso poscomercialización, ha habido reportes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes a los que se les administró Fluticasona Propionato y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

En consecuencia, el uso concomitante de Fluticasona Propionato y ritonavir debería evitarse, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos.

Hubo un aumento de informes de infecciones del tracto respiratorio inferior (particularmente neumonía y bronquitis) en el estudio TORCH en pacientes con EPOC que recibieron Salmeterol/Fluticasona Propionato comparado con placebo (Ver Reacciones adversas). En el TORCH, los pacientes ancianos, los pacientes con un bajo índice de masa corporal ($< 25 \text{ kg/m}^2$) y los pacientes con enfermedad muy severa (VEF1 $< 30\%$ del predicho) tienen un riesgo mayor de desarrollar neumonía a pesar del tratamiento. Los médicos deberán estar atentos del posible desarrollo de neumonía y otras enfermedades del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones y exacerbaciones frecuentemente se solapan. Si un paciente con EPOC severa ha experimentado neumonía, el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Propionato debe ser reevaluado.

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

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

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

Bajo circunstancias normales, bajas concentraciones plasmáticas de Fluticasona Propionato son alcanzadas después de una dosis inhalada, debido al extenso metabolismo de primer paso y elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P4503A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por Fluticasona Propionato son poco probables.

Un estudio de interacción con drogas en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un altamente potente inhibidor del citocromo P4503A4) puede incrementar mayormente las concentraciones plasmáticas de Fluticasona Propionato, resultando en concentraciones significativamente reducidas de cortisol sérico. Durante el uso poscomercialización, ha habido reportes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes a los que se les administró Fluticasona Propionato y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

En consecuencia, el uso concomitante de Fluticasona Propionato y ritonavir debería evitarse, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos.

Estudios han mostrado que otros inhibidores del citocromo P4503A4 producen incrementos insignificantes (eritromicina) y menores (ketoconazol) en la exposición sistémica a Fluticasona Propionato, sin reducciones notables en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se coadministra un potente inhibidor del citocromo P4503A4 (por ejemplo: ketoconazol) debido al potencial existente para el incremento de la exposición sistémica a Fluticasona Propionato.

La coadministración de ketoconazol y Salmeterol resultó en un aumento en la exposición del Salmeterol plasmático (1,4 veces la $C_{\text{máx}}$ y 15 veces el ABC) y esto puede producir una prolongación del intervalo QTc (Ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Carcinogénesis: en los estudios a largo plazo, el xinafoato de Salmeterol provocó tumores benignos del músculo liso del mesovario y del útero de la rata.

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores farmacológicamente provocados. No se considera que el Salmeterol genere un peligro oncogénico importante en el humano.

Mutagenicidad: los estudios de toxicidad en reproducción en animales, con cada uno de los fármacos o con su asociación, revelaron los efectos fetales esperados a niveles de exposición sistémica excesiva a un potente agonista de los receptores β_2 -adrenérgicos y a un glucocorticoide potente.

La gran experiencia clínica con los fármacos de estas clases no ha revelado ninguna evidencia de

que sus efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. Ni el xinafoato de Salmeterol ni Fluticasona Propionato han demostrado tener potencial de toxicidad genética.

Embarazo: la administración de medicamentos durante el embarazo solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto. No hay suficiente experiencia del uso del xinafoato de Salmeterol y de Fluticasona Propionato durante el embarazo humano.

En estudios con animales se observaron anomalías fetales posteriormente a la administración de agonistas β_2 -adrenérgicos y glucocorticoesteroides. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva de Fluticasona Propionato para mantener un adecuado control del asma.

Lactancia: no hay datos disponibles en humanos.

Tanto Salmeterol como Fluticasona Propionato se excretan en la leche materna de la rata. La administración de medicamentos durante la lactancia solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto.

REACCIONES ADVERSAS

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

Salmeterol: se han comunicado los efectos secundarios del tratamiento con agonistas β_2 , tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorios y disminuyen con el tratamiento regular.

En algunos pacientes pueden aparecer arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles).

Muy raramente ha habido comunicaciones de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo exantema, edema y angioedema. Broncoespasmo y shock anafiláctico han sido reportados muy raramente. Ha habido reportes poco comunes de rash.

Ha habido reportes de irritación orofaríngea.

Comúnmente se informaron calambres musculares.

Se ha reportado muy raramente hiperglicemia.

Fluticasona Propionato: en algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis de boca y garganta.

Ha habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, ha habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.

Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden disminuir haciendo un enjuague con agua luego de usar Salmeterol/Fluticasona Propionato. La candidiasis sintomática puede tratarse con un antimicótico tópico mientras se continúa con Salmeterol/Fluticasona Propionato.

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes y disminución de la densidad ósea, cataratas y glaucoma (Ver Advertencias y precauciones). Se ha reportado muy raramente hiperglicemia.

Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

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

Estudios clínicos con Salmeterol/Propionato de Fluticasona: ha habido informes poco comunes de contusiones. En estudios clínicos con Salmeterol/Fluticasona Propionato se comunicaron los siguientes efectos secundarios: ronquera/disfonia, irritación de garganta, cefalea, candidiasis de boca y garganta y palpitaciones. Neumonía (en pacientes que padecen EPOC).

En el etapa de poscomercialización ha habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, ha habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.

Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

También se ha reportado muy raramente hiperglicemia.

SOBREDOSIFICACIÓN

La información disponible referente a la sobredosisificación con Salmeterol y/o Fluticasona Propionato se detallan a continuación: los síntomas y signos esperados por sobredosis con Salmeterol son aquellos típicos del exceso de estimulación β_2 -adrenérgica, incluyendo temblor, dolor de cabeza, taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son los β bloqueantes cardioselectivos, que deben utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Propionato debe abandonarse debido a una sobredosis del componente β agonista del producto, deberá considerarse un tratamiento apropiado sustitutivo con corticosteroides. La inhalación aguda del Propionato de Fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera típicamente dentro de los pocos días.

Si se utilizan dosis de Salmeterol/Fluticasona Propionato mayores a las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis adrenal aguda, principalmente ocurridas en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis adrenal aguda incluyen la exposición al trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente Fluticasona Propionato inhalado. No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Salmeterol/Fluticasona Propionato mayores a las aprobadas. Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y modo de administración).

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

CONSERVACIÓN

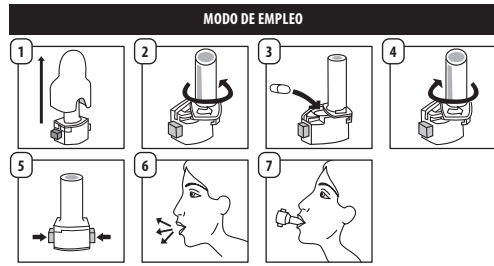
Conservar a temperatura inferior a 30°C y en lugar seco.

PRESENTACIONES

Envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar.

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

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



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

- 1- Quitar el capuchón.
- 2- Sujetar firmemente la base y girar la boquilla en la dirección de la flecha para abrir el inhalador.
- 3- Retirar la cápsula de su envase original y colocarla en el compartimento que tiene su misma forma y se encuentra en la base del inhalador. Es importante que la cápsula quede bien ubicada en la base del compartimento para asegurar su correcta perforación por las agujas al accionar ambos botones.
- 4- Girar la boquilla hacia la posición de cierre.
- 5- Apretar los botones manteniendo el inhalador en posición vertical para perforar la cápsula. Saltar los botones.
- 6- Espirar completamente.
- 7- Introducir la boquilla en la boca y rodearla con los labios y dientes e inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás. Apretar los labios alrededor de la boquilla e inspirar una vez en forma energética y profunda.
- 8- Retener la respiración lo máximo posible sin sentir molestia, retirar el inhalador de la boca y exhalar el aire. Abrir el inhalador para ver si queda polvo en la cápsula. Si es así, repetir los pasos 6, 7 y 8.
- 9- Luego del empleo, retirar la cápsula vacía. Limpiar la boquilla y el compartimento de la cápsula con un paño seco o un cepillo blando limpio.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.210. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

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

Fecha de última revisión: Octubre/2011.

