

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salmeterol/Fluticasona Cipla 50 microgramos/250 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis)

Salmeterol/Fluticasona Cipla 50 microgramos/500 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida de Salmeterol/Fluticasona Cipla proporciona:

Para la dosis de 50 microgramos/250 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis):

50 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 250 microgramos de fluticasona propionato.

Esto se corresponde con una dosis medida de:

45 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 233 microgramos de fluticasona propionato.

Excipiente con efecto conocido: 12,20 mg de lactosa monohidrato por dosis medida.

Para la dosis de 50 microgramos/500 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis):

50 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 500 microgramos de fluticasona propionato.

Esto se corresponde con una dosis medida de:

45 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 465 microgramos de fluticasona propionato.

Excipiente con efecto conocido: 11,95 mg de lactosa monohidrato por dosis medida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis).

Polvo blanco homogéneo.

El polvo unidosis se presenta en blíster que se libera mediante un inhalador de polvo seco de plástico de color violeta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asma

Salmeterol/fluticasona está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados “a demanda”
- o
- pacientes adecuadamente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Salmeterol/fluticasona está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un $VEF_1 < 60\%$ del valor normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Salmeterol/Fluticasona Cipla, 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 concentración de salmeterol/fluticasona que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por consejo médico.

Los pacientes deben recibir la dosis de Salmeterol/Fluticasona Cipla que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de β_2 -agonista y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas:

Asma

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día,

o bien:

- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día.

Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Salmeterol/Fluticasona Cipla no está disponible en la dosis de 50 microgramos/100 microgramos. Cuando sea necesario reducir la dosis a una menor que la administrada en la combinación de Salmeterol/Fluticasona Cipla, se debe cambiar a una combinación fija de salmeterol y fluticasona propionato alternativa que contenga una dosis menor del corticoesteroide inhalado.

Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista β_2 de acción prolongada pueden recibir Salmeterol/Fluticasona Cipla una vez al día si, a criterio de su médico, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Salmeterol/Fluticasona Cipla como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderado (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. En estos casos, la dosis inicial recomendada es una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de fluticasona propionato (administrada en monoterapia o como combinación fija) dos veces al día. Por favor, tengan en cuenta que Salmeterol/Fluticasona Cipla no está disponible en la dosis de 50 microgramos/100 microgramos.

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 fluticasona propionato 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. Salmeterol/fluticasona no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Salmeterol/fluticasona en dosis de 50 microgramos/100 microgramos, no es apropiado en adultos y niños con asma grave; se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

EPOC

Adultos

Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal. No se dispone de datos relativos al uso de salmeterol/fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Asma

No se debe utilizar salmeterol/fluticasona Cipla en niños menores de 12 años.

EPOC

No se debe utilizar salmeterol/fluticasona en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Para las instrucciones de uso ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente incluido en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Empeoramiento de la enfermedad

Salmeterol/fluticasona no se debe utilizar 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 inhalador para el alivio de los síntomas de un ataque agudo de asma.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con salmeterol/fluticasona durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con salmeterol/fluticasona 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 salmeterol/fluticasona.

El aumento en la necesidad de utilizar la medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta), o la disminución en la respuesta a la medicación de rescate indica un empeoramiento en el control, por lo que 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 salmeterol/fluticasona. Es importante controlar el asma de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de salmeterol/fluticasona (ver sección 4.2).

Para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones, normalmente está indicado un tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si notan que los síntomas empeoran con salmeterol/fluticasona.

El tratamiento con salmeterol/fluticasona no se debe suspender bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Se debe realizar un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deber ser supervisados por un médico.

Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, salmeterol/fluticasona se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente e infecciones fúngicas, virales o cualquier otra infección de las vías respiratorias. Si así está indicado, se deberá iniciar de inmediato el tratamiento adecuado.

Efectos Cardiovasculares

Raramente, salmeterol/fluticasona 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. Por lo tanto, salmeterol/fluticasona se debe emplear con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardíaco y en pacientes con, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocalcemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

Hiperglucemia

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

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata 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 salmeterol/fluticasona, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han notificado reacciones adversas farmacológicas del tratamiento con agonistas β_2 , tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorias y disminuyen con el uso del tratamiento.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (para mayor información sobre los efectos sistémicos 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 fluticasona propionato superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 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 tenues 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.

Los beneficios del tratamiento con fluticasona propionato 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 debe siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan 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 fluticasona propionato en plasma. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan reacciones adversas sistémicas cuando se combina fluticasona propionato con otros inhibidores potentes del CYP3A.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4

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 los efectos sistémicos (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 efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol (ver sección 4.5).

Alteraciones visuales

Se pueden notificar alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar consultar a un

oftalmólogo para la evaluación de posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucomas o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CRSC) que se han notificados después del uso de corticoides.

Población pediátrica

Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de fluticasona propionato (habitualmente ≥ 1.000 microgramos/día) pueden estar, en particular, en situación de riesgo. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Los posibles efectos sistémicos 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 efectos psicológicos 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.**

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los β bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de salmeterol.

Debe evitarse la utilización de medicamentos β bloqueantes tanto selectivos como no selectivos a menos que haya razones que obliguen a ello.

Como resultado de la terapia β_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 medicamentos que contengan agonistas β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Fluticasona propionato

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato 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 fluticasona propionato.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con fluticasona propionato 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 fluticasona propionato en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para fluticasona propionato inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de fluticasona propionato. 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 efectos secundarios sistémicos 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 fluticasona propionato tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con fluticasona propionato solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, medicamentos que contienen cobicistat e inhibidores moderados del CYP3A como eritromicina, aumenten la exposición sistémica de fluticasona propionato y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se debe evitar la combinación a menos que el beneficio supere el riesgo potencial incrementado de efectos secundarios sistémicos por corticosteroides, en cuyo caso se debe monitorizar el efecto secundario sistémico de los corticosteroides en los pacientes.

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante 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 otros efectos sistémicos 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 efectos clínicamente significativos sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca 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 concomitante 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 ninguna reacción adversa grave.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que salmeterol y fluticasona propionato 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 β_2 , -adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de salmeterol/fluticasona 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 fluticasona propionato requerida para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

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

Los estudios han demostrado que salmeterol y fluticasona propionato, 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 salmeterol/fluticasona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de salmeterol/fluticasona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Como Salmeterol/Fluticasona Cipla contiene salmeterol y fluticasona propionato, 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/fluticasona propionato, 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) 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 por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y la garganta	Frecuentes
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes ^{1,3,5}
	Bronquitis	Frecuentes ^{1,3}
	Candidiasis esofágica	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Raras
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Raras
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Raras

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 ⁴
Trastorno del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	Frecuentes ³
	Hiper glucemia	Poco frecuentes ⁴
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	No conocidas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes ¹
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras ⁴
	Visión borrosa	No conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Raras
	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis	Muy frecuentes ^{2,3}
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera/disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes ^{1,3}
	Broncoespasmo paradójico	Raras ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes ^{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Fracturas traumáticas	Frecuentes ^{1,3}
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	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
5. Ver sección 5.1

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han notificado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista β_2 , tales como temblor, palpitaciones 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 salmeterol/fluticasona, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Debido al componente fluticasona propionato, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (afta) en boca y garganta y raramente en esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en boca y garganta pueden aliviarse aclarándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este medicamento. La candidiasis sintomática en boca y garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con salmeterol/fluticasona.

Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos 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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con salmeterol/fluticasona; no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos principios activos:

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareo, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea y taquicardia. Si el tratamiento con salmeterol/fluticasona ha de interrumpirse debido a una sobredosis de componente agonista β , 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 fluticasona propionato, 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 fluticasona propionato inhalado: se debe monitorizar la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se estabilice, 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 salmeterol/fluticasona 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 medicamentos, excluyendo anticolinérgicos. Código ATC: R03AK06

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

Salmeterol/fluticasona contiene salmeterol y fluticasona propionato que tienen diferentes mecanismos de acción. A continuación se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos principios activos:

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores β_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 β_2 adrenérgicos convencionales de duración de acción corta.

Fluticasona propionato:

Fluticasona propionato 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.

Eficacia clínica y seguridad:

Salmeterol y fluticasona propionato - Ensayos clínicos en asma

Se ha realizado un estudio de doce meses de duración (GOAL – “*Gaining Optimal Asthma Control*”), en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, en el que se ha comparado la eficacia y seguridad de salmeterol/fluticasona propionato frente a corticosteroides inhalados (fluticasona propionato) en monoterapia 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 medicamento. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con salmeterol/fluticasona propionato 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 salmeterol/fluticasona propionato 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 salmeterol/fluticasona propionato 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 salmeterol/fluticasona propionato comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados en monoterapia.

Los resultados generales del estudio mostraron:

Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) o Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio		
Tratamiento previo al estudio	salmeterol/fluticasona propionato	fluticasona propionato

	BC	CT	BC	CT
No CI (solo agonistas β -adrenérgicos de corta duración)	78%	50%	70%	40%
Dosis bajas de CI (\leq 500 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	75%	44%	60%	28%
Dosis medias de CI ($>$ 500 a 1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	62%	29%	47%	16%
Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento	71%	41%	59%	28%

* “Buen control” del asma: igual o menos de 2 días con síntomas de puntuación 1 (síntomas de puntuación 1 se definen como “síntomas por un periodo corto durante del día”), uso de SABA durante dos días o menos e igual o menos de 4 veces por semana y mayor o igual al 80% flujo espiratorio máximo predicho 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 β_2 de corta duración de acción, flujo espiratorio máximo por la mañana predicho igual o superior al 80% de la predicha, 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/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 \geq 18 años, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de dos inhalaciones dos veces al día (dosis dobles) de salmeterol/fluticasona propionato durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de salmeterol/fluticasona propionato durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β 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 de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista debe tenerse en cuenta si se considera doblar la dosis de salmeterol/fluticasona propionato en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

Salmeterol y fluticasona propionato - Ensayos clínicos en EPOC

TORCH ha sido un estudio de 3 años de duración para valorar el efecto del tratamiento con una combinación de salmeterol/fluticasona propionato 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol 50 microgramos dos veces al día, fluticasona propionato 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con valores basales (pre-broncodilatador) de $VEF_1 < 60$ % del normal pronosticado fueron aleatorizados al tratamiento bajo doble ciego. Durante el estudio, a los pacientes se les permitió la terapia habitual de EPOC a excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de larga duración y corticosteroides sistémicos a largo plazo. Se determinó la supervivencia a los 3 años de todos los pacientes, con independencia de la posible retirada de la medicación del estudio. El criterio de valoración primario fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para salmeterol/fluticasona propionato vs placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	Fluticasona propionato 500 N = 1.534	Salmeterol/fluticasona propionato 50/500 N = 1.533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Cociente de riesgos vs placebo (ICs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Cociente de riesgo salmeterol/fluticasona propionato 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹ Valor p no significativo después de ajustar para 2 análisis intermedios en la comparación de la valoración primaria de eficacia mediante un análisis *log-rank*, estratificado por la condición de fumador.

Hubo una tendencia de mejora de la supervivencia en pacientes tratados con salmeterol/fluticasona propionato en comparación con placebo durante 3 años, no obstante no se logró un nivel estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para el placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para fluticasona propionato y 4,7% para salmeterol/fluticasona propionato.

La media de exacerbaciones de moderadas a graves por año disminuyó significativamente con salmeterol/fluticasona propionato en comparación con el tratamiento con salmeterol, fluticasona propionato y placebo (con una media de 0,85 en el grupo salmeterol/fluticasona propionato en comparación con 0,97 en el grupo con salmeterol, 0,93 en el grupo fluticasona propionato y 1,13 en el grupo placebo). Esto se traduce en una reducción de la media de exacerbaciones de moderadas a graves del 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p < 0,001$) en comparación con placebo, 12% en comparación con salmeterol (IC 95%: 5% a 19%, $p = 0,002$) y un 9% en comparación con fluticasona propionato (IC 95%: 1% a 16%, $p = 0,024$). Salmeterol y fluticasona propionato reducen significativamente las exacerbaciones en comparación con placebo en un 15% (IC 95%: 7% a 22%, $p < 0,001$) y un 18% (IC 95%: 11% a 24%, $p < 0,001$) respectivamente.

La calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con placebo. La mejora media a los tres años para salmeterol/fluticasona comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$) y comparado con salmeterol fue -2,2 unidades ($p < 0,001$) y comparado con fluticasona propionato fue -1,2 unidades ($p = 0,017$). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada a 3 años de padecer neumonía, notificada como acontecimiento adverso, fue del 12,3% para el grupo placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para fluticasona propionato y 19,6% para salmeterol/fluticasona propionato (Hazard Ratio para salmeterol/fluticasona propionato vs placebo: 1,64, IC 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo incremento de las muertes relacionadas con neumonía; el número de muertes durante el tratamiento atribuidas a neumonía fue de 7 para el grupo placebo, 9 para salmeterol, 13 para fluticasona propionato y 8 para salmeterol/fluticasona propionato. No se produjo una diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% PF y 6,3%

salmeterol/fluticasona propionato; Hazard Ratio para salmeterol/fluticasona propionato vs placebo: 1,22, IC 95%: 0,87 a 1,72; p=0,248).

Los ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 12 meses de duración han mostrado que el uso regular de salmeterol/fluticasona propionato 50/500 microgramos mejora la función pulmonar y reduce la sensación de ahogo y la utilización de medicación de rescate.

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de la EPOC en la Unión Europea) con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con VEF₁ inferior al 50% del teórico e historia de exacerbaciones. Las exacerbaciones moderadas/graves fueron definidas como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalización de los pacientes.

Los ensayos tuvieron un periodo de pre-inclusión de 4 semanas en el que todos los pacientes recibieron tratamiento abierto con salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos para estandarizar el tratamiento farmacológico de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de la aleatorización a la fase ciega de 52 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 con salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos (total ITT n=776) o salmeterol (total ITT n=778). Antes de la pre-inclusión, los pacientes suspendieron el uso de la medicación previa para la EPOC excepto los broncodilatadores de acción corta. El uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas β_2 y anticolinérgicos), la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas β_2 orales, y preparaciones con teofilina no fueron permitidos durante el periodo de tratamiento. Se permitió el uso de corticosteroides orales y antibióticos para el tratamiento agudo de las exacerbaciones de la EPOC según las directrices específicas para su uso. Los pacientes utilizaron salbutamol cuando fue necesario a lo largo de los estudios.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos produjo una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC significativamente menor en comparación con salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p<0,001; SCO100250: 1,10 y 1,59 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p<0,001). Los hallazgos para las variables secundarias de eficacia (tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales, y VEF₁ previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos dos veces al día frente a salmeterol. El perfil de acontecimientos adversos fue similar con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo de salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con salmeterol. Los acontecimientos relacionados con neumonía fueron notificados para 55 pacientes (7%) en el grupo de salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con salmeterol/fluticasona propionato 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con salmeterol/fluticasona propionato 50/500 microgramos dos veces al día.

Asma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

El estudio de salmeterol en asma multi céntrico Salmeterol (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 añadido a tratamiento habitual en adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en la variable principal, que consistía en la determinación del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y del número 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 13,176 pacientes tratado con salmeterol versus 3 muertes de 13,179 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 ICS al inicio del estudio.

Seguridad y eficacia de Salmeterol-fluticasona propionato versus fluticasona propionato

Se realizaron dos estudios multi céntricos para comparar la seguridad y eficacia de salemterol-FP versus FP, uno en sujetos adultos y adolescentes (AUSTRI trial), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años (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 ICS (salmeterol-FP) no era inferior a ICS solo (FP) 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 ICS / LABA (salmeterol-FP) era superior al tratamiento con ICS solo (FP) 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 11.679 y 6.208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los ensayos AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se alcanzó 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-FP (n = 5.834)	FP (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP (n = 3.101)
Variable principal (Hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal o muerte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Hazard Ratio (IC del 95%) Salmeterol-FP / FP	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^{a.} Si la estimación superior del IC 95% resultante para el riesgo relativo fue menor a 2,0, entonces se concluyó la no inferioridad.

^{b.} 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-FP en relación con FP, sin embargo, solo AUSTRI alcanzó significación estadística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP (n = 3.101)
Número de sujetos con exacerbaciones	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)

Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)	0,859 (0,729, 1,012)
--	-------------------------	-------------------------

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.

Medicamentos para el asma que contienen fluticasona propionato 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 FP inhalada y a salmeterol-FP frente a ICS que no contienen FP. No se incluyó un placebo comparador en este estudio.

Dentro de la cohorte de asma de 5.362 embarazos expuestos al ICS en el primer trimestre, se identificaron 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) fueron expuestas a FP o salmeterol-FP de los cuales se identificaron 42 MCMs diagnosticadas. La odds ratio ajustada de MCMs diagnosticados en 1 año fue de 18 de 21 1.1 (IC 95%: 0,5 – 2,3) para mujeres expuestas a FP frente a a mujeres expuestas a ICS que no contienen FP 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 FP sola frente a salmeterol-FP. 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 FP, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15.840 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

En lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.

Salmeterol:

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

Fluticasona propionato:

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de fluticasona propionato inhalado en personas sanas 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 a fluticasona propionato inhalado, en pacientes con asma o EPOC.

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.

Distribución:

La disposición de fluticasona propionato 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%.

Biotransformación

Fluticasona propionato se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 a un metabolito carboxílico inactivo. Se han hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.

Eliminación:

El aclaramiento renal de fluticasona propionato 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 medicamento inalterado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En los estudios sobre la reproducción en 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 xinafoato 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los materiales plásticos del inhalador son: acrilonitrilo butadieno estireno, metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno, polioximetileno y polibutileno tereftalato.

Inhalador de plástico que contiene un blíster de OPA/Al/PVC-Al con 60 dosis pre-medidas de polvo mezclado.

Este medicamento está disponible en envases que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 10 inhaladores con 60 dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

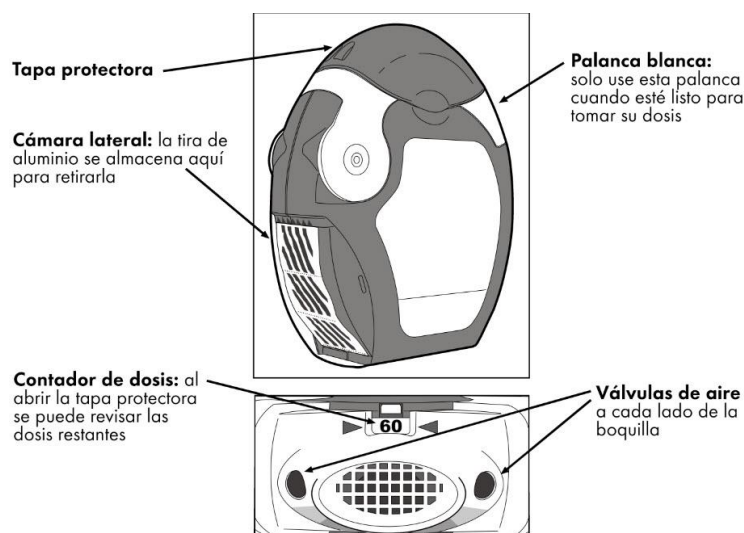
6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso:

Se debe instruir a los pacientes acerca del correcto uso de su inhalador Forspiro y revisar periódicamente que lo utilizan correctamente.

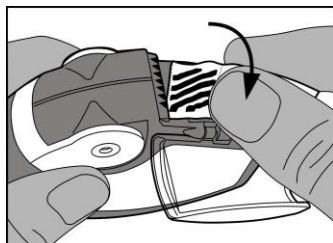
El inhalador contiene 60 dosis de medicamento en polvo en una tira de aluminio enrollada. Tiene un contador de dosis que le indica cuántas dosis restantes quedan en orden decreciente de 60 a 0. Cuando se alcanzan las 10 últimas dosis, los números aparecen sobre un fondo rojo.

El inhalador no es recargable, debe sustituirlo cuando esté vacío y cambiarlo por uno nuevo.



Antes de utilizar el inhalador:

- Debe abrir la cámara lateral transparente del inhalador.
- La tira de aluminio se debe cortar de la cámara lateral tirando cuidadosamente de la tira contra los “dientes” de la cámara lateral tal y como se muestra a continuación. **No se debe tirar con fuerza de la tira o arrancarla.**



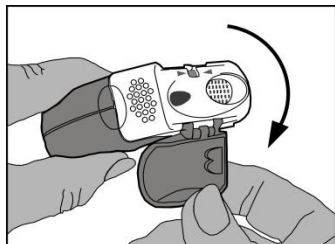
- La tapa de la cámara lateral deber estar cerrada y la tira usada se deben desechar.

Nota: A medida que el inhalador se va utilizando la cámara lateral se va llenando gradualmente con la tira de aluminio usada. Las tiras de aluminio con **líneas negras no contienen medicamento**. Eventualmente, las secciones numeradas de la tira aparecerán en la cámara lateral. **Nunca debe haber más de 3 secciones de lámina de aluminio** en la cámara lateral ya que esto puede causar que el inhalador se atasque. La tira sobrante se debe cortar con cuidado y dejarla en un lugar seguro.

Utilización del inhalador:

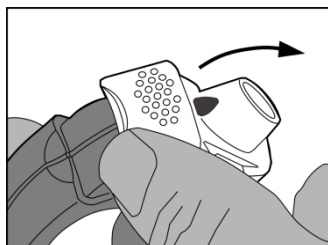
El inhalador se debe coger con las manos, tal y como muestran las imágenes.

1. Apertura



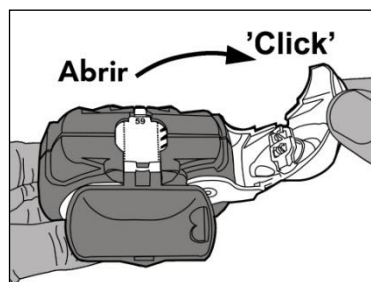
- La **tapa protectora se debe abrir hacia abajo** para mostrar la boquilla.
- Se debe revisar el contador de dosis para ver cuántas dosis quedan.

2. Preparación de la dosis

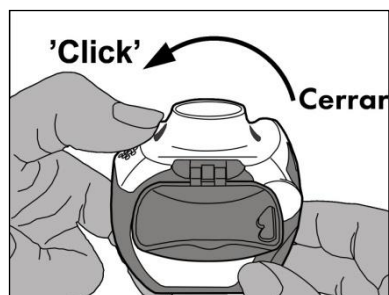


- Se debe **subir hacia arriba el borde de la palanca blanca**. La cámara lateral debe estar cerrada.

Nota: Tan sólo se debe manipular la palanca blanca cuando el paciente este listo para inhalar su dosis de medicación. Si el paciente juega con la palanca blanca puede desperdiciar dosis.



- **Apertura: La palanca blanca se debe abrir completamente** hasta dónde este su tope y **hasta que haga un “click”**. Esta acción mueve una nueva dosis a su posición con su número correspondiente arriba en el contador.



- **Cierre:** A continuación, **la palanca blanca se debe cerrar completamente** hasta que haga “click” de nuevo en su posición original. De esta forma el inhalador está listo para su uso inmediato.

3. Inhalación de la dosis

- Con la boquilla del inhalador lejos de la boca, el paciente debe exhalar todo lo que pueda o hasta que se sienta cómodo. **Nunca debe exhalar directamente sobre el inhalador** ya que esto puede afectar a la dosis.
- El inhalador se debe sujetar con la **tapa protectora mirando hacia abajo**.
- Se debe cerrar los labios firmemente alrededor de la boquilla.
- El paciente debe inhalar profunda e ininterrumpidamente a través del inhalador, sin respirar a través de la nariz.



- A continuación, se debe retirar el inhalador de la boca y **mantener la respiración durante 5 a 10 segundos** o tanto como le sea posible sin que le cause malestar.
- A continuación, el paciente debe comenzar a respirar lentamente, **pero fuera del inhalador**.
- Se debe cerrar la tapa protectora de la boquilla.
- Se debe enjuagar la boca con agua, que debe escupirse a continuación. Esto le puede ayudar a prevenir infecciones fúngicas en la boca y evitar la ronquera.

Limpieza

- Si fuese necesario, la parte exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo seco.
- ¡Nunca separe las partes del inhalador para limpiarlas ni para cualquier otro propósito!
- ¡Las partes del inhalador no se pueden limpiar con agua o con paños húmedos ya que la humedad puede afectar a la dosis!
- ¡Nunca inserte imperdibles o cualquier otro objeto punzante dentro de la boquilla, o en cualquier otra parte, ya que esto puede dañar su inhalador!

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19,
2018 Amberes
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.790, 81.791

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

Puede acceder a la información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el cartónaje y etiquetado.

También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet:

<https://cima.aemps.es/info/81790>

También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet:

<https://cima.aemps.es/info/81791>