

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhalok Airmaster 50 microgramos/250 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis)

Inhalok Airmaster 50 microgramos/500 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis)

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Inhalok Airmaster 50 microgramos/250 microgramos

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale de la boquilla) de 45 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 229 microgramos de propionato de fluticasona. Esto corresponde a una dosis predispensada de 50 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 250 microgramos de propionato de fluticasona.

#### Inhalok Airmaster 50 microgramos/500 microgramos

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale de la boquilla) de 43 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 432 microgramos de propionato de fluticasona. Esto corresponde a una dosis predispensada de 50 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 500 microgramos de propionato de fluticasona.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada dosis liberada contiene aproximadamente 13 miligramos de lactosa (como monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis).

Inhalador de plástico moldeado que contiene una tira de papel de aluminio con 60 alveolos colocados regularmente. Cada blister contiene una dosis pre-dispensada de polvo blanco a blanquecino para inhalación.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Inhalok Airmaster está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

#### Asma

Inhalok Airmaster está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

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

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Inhalok Airmaster está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 60% del 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 Inhalok Airmaster, 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. **Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticosteroide por vía inhalatoria.** Inhalok Airmaster no está disponible en la dosis de 50 microgramos/100 microgramos. Cuando sea apropiado ajustar la dosis a una dosis más baja que las dosis que hay disponibles para Inhalok Airmaster, se requerirá cambiar a una combinación a dosis fijas de salmeterol y fluticasona propionato alternativa.

Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada podrían recibir Inhalok Airmaster 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 a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Los pacientes deben recibir la dosis de Inhalok Airmaster 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  $\beta_2$  - 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 propionato de fluticasona dos veces al día

o bien:

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

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de salmeterol/fluticasona como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave) para los que es esencial un control rápido del asma. En estos casos, la dosis inicial recomendada es una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. 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. Debe tenerse en cuenta que Inhalok Airmaster no está disponible en la dosis de 50 microgramos/100 microgramos.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado en monoterapia, 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.

#### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 12 años de edad

#### EPOC

##### *Adultos:*

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

##### *Poblaciones especiales:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal.

No se dispone de datos para usar salmeterol/fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Vía inhalatoria.

#### *Formación requerida*

El dispositivo Airmaster debe utilizarse correctamente para un tratamiento efectivo. Se debe aconsejar a todos los pacientes que lean atentamente el prospecto y que sigan las instrucciones de uso que se detallan en el mismo. El profesional sanitario debe formar a los pacientes sobre cómo usar el dispositivo Airmaster, especialmente si es la primera vez que usan este inhalador. El objetivo es asegurar que los pacientes entienden cómo usar el inhalador correctamente.

El uso de Airmaster sigue tres simples pasos que se describen a continuación:

1. El dispositivo se abre presionando el cierre de seguridad rojo y se carga deslizando la tapa la boquilla de color rosa (para la dosis de 50/250 microgramos) o malva (para la dosis de 50/500 microgramos) hasta que se oiga un "clic".
2. El paciente debe exhalar primero. Seguidamente, debe colocar la boquilla en la boca y cerrar los labios alrededor de la misma. La dosis puede entonces ser inhalada a través del inhalador

respirando de manera constante y profunda. A continuación el paciente debe retirar el inhalador de la boca y contener la respiración durante unos 10 segundos o tanto tiempo como le resulte cómodo.

3. A continuación, se le debe indicar al paciente que exhale suavemente y cierre la tapa del inhalador hasta que oiga un "clic".

También se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua y la escupan y/o se cepillen los dientes después de inhalar.

### **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 debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción. Se debe advertir a los pacientes de que lleven en todo momento su 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 este medicamento.

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 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.

#### Suspensión del tratamiento

El tratamiento con salmeterol/fluticasona no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse 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 deben ser supervisados por un médico.

#### Precaución con las enfermedades especiales

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 y con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.

#### 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. Salmeterol/fluticasona debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardíaco y en pacientes con, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocaliemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

#### Hiper glucemia

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

#### 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.

#### Agonistas de los adrenoreceptores Beta 2

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

#### 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 total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

#### 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 Cushingoideo, 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.**

### Función adrenal

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 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 vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que 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.

### 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 otros medicamentos

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

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

#### Población pediátrica

El uso de este medicamento en niños menores de 12 años de edad no está recomendado (ver sección 4.2)

Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente  $\geq 1.000$  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 Cushingoideo, 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.**

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los  $\beta$  bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de salmeterol.

Debe evitarse la utilización de medicamentos  $\beta$  bloqueantes tanto selectivos como no selectivos a menos que haya razones que obliguen a ello. Como resultado de la terapia  $\beta_2$  agonista, puede aparecer hipocalcemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

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

#### Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas.

Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a

menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de 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 propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se debe evitar la combinación a menos que el beneficio supere el riesgo 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**

### Fertilidad

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

### Embarazo

Existen una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que salmeterol y propionato de fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores  $\beta_2$ , -adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

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

### Lactancia

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

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

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con salmeterol/fluticasona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir 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 Inhalok Airmaster contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos compuestos.

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y la garganta	Frecuentes
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes <sup>1,3,5</sup>
	Bronquitis	Frecuentes <sup>1,3</sup>
	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 <sup>4</sup>
Trastorno del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	Frecuentes <sup>3</sup>
	Hiper glucemia	Poco frecuentes <sup>4</sup>
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 <sup>1</sup>
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras <sup>4</sup>
	Visión borrosa (ver también sección 4.4)	No conocida <sup>4</sup>
Trastornos cardíacos	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 <sup>2,3</sup>
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera/disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes <sup>1,3</sup>
	Broncoespasmo paradójico	Raras <sup>4</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes <sup>1,3</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Fracturas traumáticas	Frecuentes <sup>1,3</sup>

	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  $\beta_2$ , 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 propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (afta) en boca y garganta y raramente en esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis 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:

#### Salmeterol

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  $\beta$ , debe considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipocalcemia y, por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la reposición de potasio.

#### Propionato de fluticasona

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

**Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado:** se debe monitorizar la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se 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:

Este medicamento contiene salmeterol y propionato de fluticasona 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  $\beta_2$  adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor.

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

#### *Propionato de fluticasona:*

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

#### Eficacia clínica y seguridad:

Los estudios descritos a continuación (GOAL, TORCH y SMART) se llevaron a cabo con esta misma combinación o combinación a dosis fija, salmeterol xinafoato y propionato de fluticasona, pero estudiando un producto previamente autorizado; los estudios descritos no se realizaron con Inhalok Airmaster.

#### *Salmeterol/propionato de fluticasona - 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/propionato de fluticasona frente a corticosteroides inhalados (propionato de fluticasona) 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/propionato de fluticasona que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) en monoterapia y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

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

tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de “buen control” fue de 16 días en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados en monoterapia.

Los resultados generales del estudio mostraron:

<b>Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) o Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio</b>				
<b>Tratamiento previo al estudio</b>	<b>salmeterol/fluticasona propionato</b>		<b>fluticasona propionato</b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
<b>No CI</b> (solo agonistas $\beta$ -adrenérgicos de corta duración)	78%	50%	70%	40%
<b>Dosis bajas de CI</b> ( $\leq 500$ microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	75%	44%	60%	28%
<b>Dosis medias de CI</b> ( $>500$ a 1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	62%	29%	47%	16%
<b>Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento</b>	71%	41%	59%	28%

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

\*\* “Control total” del asma: ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas  $\beta_2$  de corta duración de acción, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos 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/propionato de fluticasona durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de salmeterol/propionato de fluticasona durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el  $\beta$  agonista [temblor: 1 paciente (1%) vs 0 pacientes; palpitaciones: 6 (3%) vs 1 (<1%); calambres musculares: 6 (3%) vs 1 (<1%)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado [p. ej.: candidiasis oral: 6 (6%) vs 16 (8%), ronquera: 2 (2%) vs 4 (2%)] cuando se compara con la pauta posológica de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el  $\beta$  agonista debe tenerse en cuenta si se considera doblar la dosis de salmeterol/propionato de fluticasona en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

#### *Salmeterol/propionato de fluticasona - 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/propionato de fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol 50 microgramos dos veces al día, propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona vs placebo.

	<b>Placebo N = 1.524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1.521</b>	<b>Fluticasona propionato 500 N = 1.534</b>	<b>Salmeterol/fluticasona propionato 50/500 N = 1.533</b>
<b>Mortalidad por todas las causas a los 3 años</b>				
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 <sup>1</sup>
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

<sup>1</sup> 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/propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona o y 4,7% para salmeterol/propionato de fluticasona .

La media de exacerbaciones de moderadas a graves por año disminuyó significativamente con salmeterol/propionato de fluticasona en comparación con el tratamiento con salmeterol, propionato de fluticasona y placebo (con una media de 0,85 en el grupo salmeterol/propionato de fluticasona en comparación con 0,97 en el grupo con salmeterol, 0,93 en el grupo de propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona (IC 95%: 1 % a 16%,  $p=0,024$ ). Salmeterol y propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona y 19,6% para

salmeterol/propionato fluticasona (Hazard Ratio para salmeterol/propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona y 8 para salmeterol/propionato de fluticasona. 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/propionato de fluticasona; Hazard Ratio para salmeterol/propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona 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 VEF<sub>1</sub> 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/propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona 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  $\beta_2$  y anticolinérgicos), la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas  $\beta_2$  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/propionato de fluticasona 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 VEF<sub>1</sub> previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a salmeterol/propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con salmeterol/propionato de fluticasona 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/propionato fluticasona 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-Propionato de fluticasona versus Propionato de fluticasona

Se realizaron dos estudios multi céntricos para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF, 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-PF) no era inferior a ICS solo (PF) en términos del riesgo de eventos relacionados con el asma (hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal y muerte). Un objetivo secundario de eficacia de estos estudios fue evaluar si ICS / LABA (salmeterol-PF) era superior al tratamiento con ICS solo (PF) en términos de exacerbación de asma grave (definiendo el deterioro del asma como la necesidad del uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o visita a urgencias que requiere del uso corticosteroides sistémicos).

Un total de 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-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (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-PF / PF	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

<sup>a</sup> Si la estimación superior del IC 95% resultante para el riesgo relativo fue menor a 2,0, entonces se concluyó la no inferioridad.

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Número de sujetos con exacerbaciones	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

#### Población pediátrica

Este medicamento no está indicado en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.2). Los estudios descritos a continuación se llevaron a cabo con un producto previamente autorizado; los estudios descritos no se realizaron con este medicamento.

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

En un ensayo de 12 semanas de duración realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=257] tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 o con 50 microgramos de salmeterol + 100 microgramos de propionato de fluticasona, ambos dos veces al día, en ambos brazos de tratamiento experimentaron un aumento de un 14% en la tasa de pico de flujo espiratorio así como mejoras en la puntuación de los síntomas y el uso de salbutamol de rescate. No hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento. No hubo diferencias en los parámetros de seguridad entre los dos brazos de tratamiento.

La seguridad fue la variable principal en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=203] con asma persistente y sintomáticos con corticosteroides inhalados. Los niños recibieron o bien salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramos) o propionato de fluticasona (100 microgramos) en monoterapia dos veces al día. Dos niños en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 5 niños en el de propionato de fluticasona abandonaron el estudio debido al empeoramiento del asma. Tras 12 semanas ningún niño, en cualquiera de los brazos de tratamiento, tuvo una excreción de cortisol en orina de 24 horas anormalmente baja.

No hubo otras diferencias en el perfil de seguridad entre los brazos de tratamiento.

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

Se realizó un estudio de epidemiológico de cohortes observacional retrospectivo con los registros electrónicos sanitarios del Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs tras la exposición durante el primer trimestre a PF inhalada y a salmeterol-PF frente a ICS que no contienen PF. 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 expuestos a PF o salmeterol-PF de los cuales se identificaron 42 MCMs diagnosticadas. La odds ratio ajustada de MCMs diagnosticados en 1 año fue de

1.1 (IC 95%: 0,5 – 2,3) para mujeres expuestas a PF frente a mujeres expuestas a ICS que no contienen PF con asma moderada y 1,2 (IC 95%: 0,7 a 2,0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de MCMs después de la exposición en el primer trimestre a PF sola frente a salmeterol-PF. Los riesgos absolutos de MCMs en todos los estratos de gravedad del asma variaron de 2,0 a 2,9 por cada 100 embarazos expuestos a PF, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 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.

### *Propionato de fluticasona :*

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

### Absorción

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

La unión a proteínas plasmáticas es del 91%.

### Biotransformación

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

### Población pediátrica

Este medicamento no está indicado en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.2). Los estudios descritos a continuación se llevaron a cabo con un producto previamente autorizado; los estudios descritos no se realizaron con este medicamento.

En un análisis farmacocinético poblacional en el que se utilizaron datos de 9 ensayos clínicos controlados con diferentes dispositivos (inhalador de polvo seco, inhalador de dosis fija) que incluyó a 350 pacientes con asma y edades comprendidas entre los 4 y los 77 años de edad (174 pacientes de 4 a 11 años de edad) se observó que la exposición sistémica a propionato de fluticasona fue mayor tras el tratamiento con salmeterol/fluticasona en inhalador de polvo seco 50/100 en comparación con propionato de fluticasona en inhalador de polvo seco 100.

Ratio de la media geométrica [IC 90%] de la comparación de salmeterol/propionato de fluticasona vs. propionato de fluticasona inhalador de polvo seco en las poblaciones de niños y adolescentes/adultos.

Tratamiento (test vs.ref)	Población	AUC	Cmax
Salmeterol/propionato de fluticasona inhalador de polvo seco 50/100 propionato de fluticasona inhalador de polvo seco 100	Niños (4-11 años de edad)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]
Salmeterol/propionato de fluticasona inhalador de polvo seco 50/100 Propionato de fluticasona inhalador de polvo seco 100	Adolescentes/Adultos (≥ 12 años de edad)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 - 2,16]

En 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años de edad con asma leve se evaluó el efecto de 21 días de tratamiento con salmeterol/fluticasona inhalador 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin espaciador) o salmeterol/fluticasona inhalador de polvo seco 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día). La exposición sistémica a salmeterol fue parecida con salmeterol/fluticasona inhalador, salmeterol/fluticasona inhalador con espaciador, y salmeterol/fluticasona inhalador de polvo seco (126 pg hr/mL [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/mL [IC 95%: 54, 200] y 110 pg hr/mL [IC 95%: 55, 219] respectivamente).

La exposición sistémica a propionato de fluticasona fue similar para salmeterol/fluticasona inhalador con espaciador (107 pg hr/mL [IC 95%:45,7, 252,2]) y salmeterol/fluticasona inhalador de polvo seco (138 pg hr/mL [IC 95%: 69,3, 273,2]) pero menor para salmeterol/fluticasona inhalador (24 pg hr/mL [IC 95%: 9,6, 60.2]).

### 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 propionato de fluticasona 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 (que contiene proteínas de la leche).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El polvo para inhalación está contenido en un blíster compuesto por una lámina de base de aluminio/OPA/PVC, con una lámina de cubierta pelable de PETP/papel/PVC. La tira de blíster está contenido en un dispositivo de plástico blanco moldeado con una cubierta de boquilla deslizante de color rosa (para la dosis de 50/250 microgramos) o malva (para la dosis de 50/500 microgramos), con un cierre de seguridad rojo.

El inhalador está empaquetado dentro de una bolsa de papel de aluminio triplemente laminada que consiste en una película de poliéster/ADH/aluminio/ADH/polietileno.

Los dispositivos de plástico están disponibles en contenedores de cartón, que contienen 1, 2, 3, o 10 inhaladores con 60 dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Inhalok Airmaster libera un polvo que se inhala en los pulmones. Un indicador de dosis en el inhalador indica el número de dosis que quedan. Para instrucciones detalladas de uso, ver el prospecto.

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**

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

23 de abril 2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2021

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 cartonaje. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: <https://cima.aemps.es/info/85847> o <https://cima.aemps.es/info/85848>