

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inantol 25 microgramos/125 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión
Inantol 25 microgramos/250 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis presurizada (que sale de la válvula) contiene:

25 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 125 o 250 microgramos de fluticasona propionato. Esto equivale a una dosis liberada (que sale de la boquilla) de 21 microgramos de salmeterol y 110 o 220 microgramos de fluticasona propionato.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 1,5 mg de alcohol (etanol) en cada unidad de dosis que equivale a 12,2 mg/ml. La cantidad en dosis de este medicamento es equivalente a menos de 0,04 ml de cerveza o 0,01 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

El envase contiene una suspensión de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inantol está indicado en adultos para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticoesteroides inhalados y un agonista β_2 de acción corta administrados "a demanda"
- o
- pacientes adecuadamente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide por vía inhalatoria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Forma de administración: Vía inhalatoria.

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Inantol, 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 Inantol que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por consejo médico. **Debe ajustarse la dosis con el fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.**

Nota: Inantol solo está disponible en dos concentraciones, no está disponible en la dosis más baja de producto conteniendo 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de fluticasona propionato,

una concentración que está actualmente disponible en el mercado en otros productos similares con combinaciones a dosis fijas conteniendo estos dos principios activos.

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 corticoesteroide por vía inhalatoria. Como alternativa, aquellos pacientes que precisen de un agonista β_2 de acción prolongada podrán recibir Inantol una vez al día si, a criterio de su médico, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso de que la 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 concentración de Inantol que contenga la cantidad apropiada de fluticasona propionato 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 agonista β_2 y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas:

Adultos:

- Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día
- o
- Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Inantol como terapia inicial de mantenimiento en adultos 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 de dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día. **Nota: Inantol no está disponible en la dosis más baja de esta combinación como sí está disponible actualmente en el mercado, y por lo tanto una alternativa de combinación a dosis fijas de salmeterol y fluticasona propionato, conteniendo la dosis más baja del corticoide inhalado que necesitaría ser prescrito como terapia inicial de mantenimiento en pacientes adultos con asma persistente moderada.**

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. Inantol no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inantol en niños de 12 años o menores, y adolescentes entre 13 y 17 años. No hay datos disponibles. Inantol no está indicado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

El uso de la cámara de inhalación AeroChamber Plus® con Inantol está recomendado en pacientes que tienen o pudieran tener dificultades para coordinar el accionamiento con inspiración. **Únicamente debe utilizarse la cámara de inhalación AeroChamber Plus® con Inantol. Otras cámaras de inhalación no deben usarse con Inantol y los pacientes no deben cambiar de la cámara de inhalación a otra.**

Los pacientes deben ser instruidos en el uso y el cuidado apropiado del inhalador y la cámara; igualmente se debe contrastar la forma de empleo para asegurar que la cantidad óptima del fármaco inhalado llega a los pulmones. **Los pacientes deben usar la cámara de inhalación recomendada, ya que el cambio a otra cámara de inhalación puede dar lugar a cambios en la dosis de entrada a los pulmones (ver sección 4.4).**

En caso de introducción o cambio de cámara de inhalación, la dosis deberá reajustarse a la dosis efectiva más baja

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de Inantol en pacientes con insuficiencia hepática.

Instrucciones de uso

Se debe enseñar a los pacientes el manejo adecuado de su inhalador (ver prospecto para paciente). Durante la inhalación, es preferible que el paciente esté de pie o sentado. El inhalador se ha diseñado para ser utilizado en posición vertical.

Comprobación del inhalador:

Antes de usar por primera vez el inhalador el paciente debe comprobar que funciona. Quitar el protector del aplicador bucal o boquilla apretando suavemente por los lados. Para asegurarse que el inhalador funciona el paciente debe agitarlo bien, sujetar el inhalador en posición vertical colocando el dedo pulgar en la base del inhalador, debajo de la boquilla, apuntar la boquilla lejos de él y presionar el envase firmemente para soltar una aplicación al aire. Estos pasos deben repetirse al menos tres veces, agitando el inhalador antes de liberar cada aplicación hasta que el contador de dosis marque 120.

Si ha transcurrido una semana o más sin utilizar el inhalador, o si el inhalador se enfría mucho (por debajo de 0°C) se debe quitar el protector del aplicador, agitar bien el inhalador y liberar al aire dos aplicaciones. Cada vez que se libere una aplicación, el contador de dosis disminuirá en una unidad.

Uso del inhalador:

1. Los pacientes deben quitar el protector de la boquilla, apretando suavemente por los lados.
2. Los pacientes deben comprobar que no hay partículas extrañas por dentro y por fuera del inhalador, incluyendo la boquilla.
3. Los pacientes deben agitar bien el inhalador para asegurar la eliminación de cualquier partícula extraña y que el contenido del inhalador se mezcla adecuadamente.
4. Los pacientes deben sujetar el inhalador en posición vertical entre los dedos y el pulgar, colocando el pulgar en la base del inhalador, por debajo de la boquilla.
5. Los pacientes deben expulsar tanto aire como les sea posible y colocar la boquilla del inhalador entre los dientes y cerrar los labios alrededor de la boquilla. Los pacientes no deben morder la boquilla.

6. Inmediatamente después de comenzar a tomar aire por la boca, los pacientes deben pulsar firmemente la parte superior del inhalador para liberar el medicamento, y continuar tomando aire profunda y constantemente.
7. Mientras contienen la respiración, los pacientes deben retirar el inhalador de la boca y quitar el dedo de la parte superior del inhalador. Los pacientes deben continuar aguantando la respiración el tiempo que les sea posible.
8. Para administrar una segunda inhalación, los pacientes deben mantener el inhalador en posición vertical y esperar medio minuto antes de repetir los pasos 3 a 7.
9. Los pacientes deben volver a colocar el protector de la boquilla inmediatamente en su posición correcta, empujando firmemente y ajustándolo hasta oír un chasquido. No se requiere una fuerza excesiva y se debe oír un “clic” al encajarlo en su posición.

IMPORTANTE

Los pacientes no deben efectuar las etapas 5, 6 y 7 rápidamente. Es importante iniciar la respiración tan lentamente como se pueda, justamente antes de pulsar el inhalador. Es aconsejable que los pacientes practiquen en el espejo las primeras veces. Si observan una “especie de niebla” saliendo por la parte superior del inhalador o por los lados de la boca deben comenzar desde el paso 3.

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

Los pacientes deben ir pensando en obtener un inhalador de repuesto cuando el marcador indique 20. El marcador se parará en 0 cuando se hayan empleado todas las dosis que indica el inhalador. Sustituir el inhalador cuando el contador de dosis indique 0.

Los pacientes no deben intentar modificar los números del contador de dosis o separarlo del envase. El contador de dosis no se puede reiniciar ya que está permanentemente acoplado al envase.

Limpieza (también se detalla en el prospecto):

Su inhalador debe limpiarse al menos una vez a la semana.

1. Quitar el protector de la boquilla.
2. No sacar el envase de la carcasa de plástico.
3. Limpiar la boquilla por dentro y por fuera, así como la carcasa de plástico con un paño seco.
4. Volver a colocar el protector de la boquilla en su posición correcta. No se requiere una fuerza excesiva y se debe oír un “clic” al encajarlo en su posición.

No lave ni introduzca ninguna parte del inhalador en agua.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Inantol 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 Inantol durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Inantol 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 Inantol.

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

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

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Inantol. 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 la combinación de salmeterol/fluticasona propionato (lo que significa un cambio a una combinación a dosis fija alternativa de salmeterol/fluticasona propionato conteniendo una dosis más baja del corticosteroide inhalado) (ver sección 4.2).

El tratamiento con Inantol no debe suspenderse bruscamente debido al riesgo de exacerbaciones. La medicación debe suspenderse bajo supervisión médica.

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

Raramente, Inantol 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. Inantol debe emplearse 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.

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

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata la sibilancia y dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Inantol, examinar al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han notificado efectos adversos farmacológicos del tratamiento con agonistas β_2 , tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.

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 vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.

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

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 deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que puedan producir estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de fluticasona propionato en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de fluticasona propionato 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 fluticasona propionato con otros inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

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

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta significativamente la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de 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 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

Los niños y adolescentes menores de 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.

Nota: Inantol solo está disponible en dos concentraciones, no está disponible en la dosis más baja de producto conteniendo 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de fluticasona propionato, la dosis que se prescribiría para uso en niños. Además, **no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Inantol en niños de 12 años y más jóvenes y adolescentes de 13 a 17 años. No hay datos disponibles. Inantol no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años** (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los β -bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol. Debe evitarse la utilización de fármacos β bloqueantes tanto selectivos como no selectivos en pacientes con asma, a menos que haya razones que obliguen a ello. Como resultado de la terapia 2β agonista, puede aparecer hipocalcemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas 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 el 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 el 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 y productos que contienen cobicistat o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se deben evitar estas combinaciones, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1,4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de 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 cardíaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas. Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inhibidores moderados del CYP3A4

La administración conjunta de eritromicina (500 mg tres veces al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 6 días produjo un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición de salmeterol (1,4 veces la C_{max} y 1,2 veces el AUC). La administración concomitante con eritromicina no se asoció con ningún efecto adverso grave.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que Inantol 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 Inantol 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 Inantol 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 del salmeterol o fluticasona propionato en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Como Inantol 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 $< 1/1.000$) 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 con placebo.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis bucofaringea	Frecuentes
	Neumonía	Frecuentes ^{1,3}
	Bronquitis	Frecuentes ^{1,3}

	Candidiasis esofágica	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Reacciones de hipersensibilidad cutánea Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo) Síntomas respiratorios (disnea) Síntomas respiratorios (broncoespasmo) Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea	Raras ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hiperglucemia	Frecuentes ³ Poco frecuentes ⁴
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Trastornos del sueño Cambios en el comportamiento, como hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblores	Muy frecuentes ¹ Poco frecuentes
Trastornos oculares	Catarata Glaucoma Visión borrosa	Poco frecuentes Raras ⁴ No conocida ⁴
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas (incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles) Fibrilación auricular Angina de pecho	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Irritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes ^{2,3} Frecuentes Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Raras ⁴
Trastornos de la piel y del	Contusiones	Frecuentes ^{1,3}

tejido subcutáneo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Frecuentes Frecuentes

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

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista 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 Inantol suspensión para inhalación en envase a presión, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

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

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 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 Inantol; no obstante, a continuación, se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareos, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea, y taquicardia. Si el tratamiento con Inantol ha de interrumpirse debido a una sobredosis del 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 fluticasona propionato, se debe continuar la terapia con Inantol con una posología adecuada para el control de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: R03AK06

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Inatol contiene salmeterol y fluticasona propionato que tienen diferentes mecanismos de acción. A continuación, se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores 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

Ensayos clínicos con salmeterol/fluticasona propionato en asma

Se ha realizado un estudio de 12 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 en monoterapia (fluticasona propionato) para determinar si los niveles predefinidos de control del asma eran alcanzables. Se fue aumentando el tratamiento cada 12 semanas hasta alcanzar un “control total”** o la dosis máxima de fármaco. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con 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 alcanzaron un *buen control (BC) o un **control total (CT) del asma durante 12 meses				
Tratamiento previo al estudio	salmeterol/Fluticasona propionato		Fluticasona propionato	
	BC	CT	BC	CT
Sin CI (solo agonistas beta-adrenérgicos de acción corta)	78%	50%	70%	40%
CI en dosis bajas (≤ 500 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente/día)	75%	44%	60%	28%
CI en dosis medias (>500 a 1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente/día)	62%	29%	47%	16%
Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento	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 β_2 de corta duración de acción durante 2 días o menos y 4 o menos veces por semana, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos 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, 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 propionato dos veces al día puede ser utilizado como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma persistente moderado en los que se considere esencial alcanzar el control del asma rápidamente (ver sección 4.2).

Se ha realizado un estudio doble ciego, randomizado, de grupos paralelos, de 318 pacientes con asma persistente, de edad igual o superior a 18 años, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de dos inhalaciones dos veces al día (dosis dobles) de salmeterol/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 %) frente a 0 pacientes; palpitaciones: 6 (3 %) frente a 1 (<1 %); calambres musculares: 6 (3 %) frente a 1 (<1 %)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado (p. ej., candidiasis oral: 6 (6 %) frente a 16 (8 %), ronquera: 2 (2 %) frente a 4 (2 %)), cuando se compara con la pauta posológica habitual de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de los 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 corticosteroides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

Asma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

El estudio de salmeterol en asma multicéntrico SMART es un estudio de 28 semanas realizado en EE. UU., en el que se evaluó la seguridad del tratamiento con salmeterol en comparación con placebo en adultos y adolescentes además de la terapia habitual. Aunque no hubo diferencias significativas en el criterio principal de valoración, la determinación de forma combinada del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida, el estudio mostró un aumento significativo en las muertes relacionadas con el asma en pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 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 CI al inicio del estudio.

Seguridad y eficacia de salmeterol-fluticasona propionato versus Propionato de fluticasona

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

Un total de 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 logró la no inferioridad en ambos ensayos (ver la tabla a continuación).

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

	AUSTRI	VESTRI
--	--------	--------

	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Objetivo final combinado (Hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal o muerte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Cociente de riesgo Salmeterol-PF / PF (IC del 95%)	1,029 (0,638-1,662) ^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-PF en relación con PF, sin embargo, solo AUSTRI alcanzó significación estadística:

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

Población pediátrica

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

En un ensayo aleatorizado de 12 semanas de duración realizado con niños con edades comprendidas entre los 4 y 11 años [n=428] se comparó salmeterol/fluticasona propionato Accuhaler (50/100 microgramos, una inhalación dos veces al día) con salmeterol/fluticasona propionato inhalador (25/50 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día). El cambio medio ajustado respecto al valor basal del pico de flujo espiratorio medio matutino en las semanas 1-12 fue de 37,7 L/min en el grupo Accuhaler y de 38,6 L/min en el grupo del inhalador. También se observaron mejorías en ambos grupos de tratamiento en relación con

la medicación de rescate y los días y noches libres de síntomas.

Se ha realizado un estudio doble ciego, multicéntrico de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos japoneses (6 meses a 4 años) con asma bronquial infantil, para evaluar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF inhalador de dosis medida (25/50 microgramos, 1 o 2 inhalaciones dos veces al día) en comparación con PF en monoterapia (50 microgramos, 1 o 2 inhalaciones dos veces al día). El noventa y nueve por ciento (148/150) y el noventa y cinco por ciento (142/150) de los pacientes aleatorizados que recibieron salmeterol-PF o PF en monoterapia respectivamente, completaron el periodo doble ciego del estudio. Se evaluó la seguridad del tratamiento con salmeterol-PF inhalador de dosis medida (25/50 microgramos, 1 o 2 inhalaciones dos veces al día) a largo plazo en un periodo de extensión abierto del tratamiento durante 16 semanas. El noventa y tres por ciento (268/288) completaron el periodo de extensión. El estudio no consiguió alcanzar su objetivo primario de eficacia, la media del cambio de la puntuación total de los síntomas del asma desde el inicio (periodo doble ciego). No se demostró superioridad estadísticamente significativa de salmeterol-PF frente a PF (95% IC [-2,47; 0,54], $p=0,206$). No existieron diferencias evidentes entre los perfiles de seguridad de salmeterol-PF y PF en monoterapia (periodo doble ciego de 8 semanas); además, no se identificaron nuevas señales de seguridad con la administración de salmeterol-PF en el periodo de extensión abierto de 16 semanas. Sin embargo, los datos sobre la eficacia y seguridad de salmeterol-PF son insuficientes para establecer la relación beneficio/riesgo de salmeterol-PF en niños menores de 4 años.

Medicamentos para el asma que contienen 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 PF inhalada y a salmeterol-PF frente a CI que no contienen PF. No se incluyó un placebo comparador en este estudio.

Dentro de la cohorte de asma de 5.362 embarazos expuestos al CI en el primer trimestre, se identificaron 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) fueron expuestos a PF o salmeterol-PF de los cuales se identificaron 42 MCMs diagnosticadas. La odds ratio ajustada de MCMs diagnosticadas en 1 año fue de 1,1 (IC 95%: 0,5 – 2,3) para mujeres expuestas a PF frente a a mujeres expuestas a CI que no contienen PF con asma moderada y 1,2 (IC 95%: 0,7 a 2,0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de MCMs después de la exposición en el primer trimestre a PF sola frente a salmeterol-PF. Los riesgos absolutos de MCMs en todos los estratos de gravedad del asma variaron de 2,0 a 2,9 por cada 100 embarazos expuestos a PF, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 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

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

Salmeterol:

Salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo que los niveles plasmáticos no son predictivos del efecto terapéutico. Además, se dispone solo de datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol, a causa de

la dificultad técnica de la determinación del fármaco en plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (aproximadamente 200 picogramos/ml o menos) alcanzadas tras la inhalación.

Fluticasona propionato:

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

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

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

La unión a proteínas plasmáticas es del 91%.

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

El aclaramiento renal 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 fármaco inalterado.

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propelente: norflurano (HFA 134a)
Etanol anhidro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

El envase contiene líquido a presión. No exponerlo a temperaturas superiores a 50°C, protegerlo de la luz solar directa. No perforar o quemar el envase, aunque esté vacío.

Al igual que con la mayoría de medicamentos administrados por vía inhalatoria en envases a presión, el efecto terapéutico de este medicamento puede disminuir cuando el envase está frío.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La suspensión está contenida en un envase a presión de 16 ml, de aleación de aluminio, lacado en su cara interna y sellado con una válvula dosificadora. Los envases se acoplan a aplicadores de plástico blancos provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color malva o púrpura. El aplicador tiene un contador de dosis acoplado, que indica en número de aplicaciones de fármaco que quedan. El número se ve por una ventana que hay en la parte posterior del aplicador. Un envase a presión libera 120 aplicaciones.

Los envases a presión se disponen en estuches de cartón que contienen: 1 inhalador con 120 aplicaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
C/ General Aranzaz, 86
28027 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

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