

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aseriflu 50 microgramos/250 microgramos/inhalación polvo para inhalación (unidosis)

Aseriflu 50 microgramos/500 microgramos/inhalación polvo para inhalación (unidosis)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 47 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 231 ó 460 microgramos de fluticasona propionato. Esto se corresponde con una dosis predispensada de 50 microgramos de salmeterol (salmeterol xinafoato) y 250 ó 500 microgramos de fluticasona propionato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Aseriflu 50 microgramos/250 microgramos/inhalación polvo para inhalación (unidosis)

Cada dosis liberada contiene hasta 12 miligramos de lactosa (monohidrato).

Aseriflu 50 microgramos/500 microgramos/inhalación polvo para inhalación (unidosis)

Cada dosis liberada contiene hasta 12 miligramos de lactosa (monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis).

Inhalador desechable de plástico rojo y blanco que contiene una tira de blísteres con 60 blísteres situados de forma regular. El blíster contiene un polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Asma

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

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

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Aseriflu está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 60% del valor normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan

presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Aseriflu, 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.

Como alternativa, aquellos pacientes que precisen de un agonista β_2 de acción prolongada podrían recibir este medicamento 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 dosis de este medicamento 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 β_2 - agonista y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas

Asma

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante

- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día
- o
- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de fluticasona propionato dos veces al día.

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de salmeterol/fluticasona propionato 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 fluticasona propionato dos veces al día (se deben utilizar otros medicamentos combinados de dosis fija que contengan salmeterol y fluticasona propionato para obtener la dosis de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de fluticasona propionato). 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 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. Aseriflu no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Salmeterol/fluticasona propionato 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

Aseriflu no se recomienda en niños menores de 12 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

EPOC

Adultos

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

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para usar salmeterol/fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Vía inhalatoria

Utilización del inhalador

1. El paciente debe sostener el inhalador con una mano y colocar el pulgar de la otra en el asa. Luego, el paciente debe empujar la empuñadura del pulgar hacia afuera tanto como sea posible hasta que escuche un clic. Esto abrirá un pequeño agujero en la boquilla.
2. El paciente debe sostener el inhalador con la boquilla hacia sí mismo. El paciente debe deslizar la palanca hacia afuera de la boquilla tanto como pueda hasta que haga clic. Esto coloca una dosis de medicamento en la boquilla.
3. Cada vez que se tira la palanca hacia atrás, se abre una ampolla en el interior y el polvo queda listo para que el paciente lo inhale. El paciente no debe jugar con la palanca ya que esto abre las ampollas y desperdicia medicamento.
4. Antes de que el paciente inhale la dosis del inhalador, debe mantener el inhalador alejado de la boca y exhalar tanto como le resulte cómodo. El paciente no debe respirar por la boquilla.
5. A continuación, el paciente debe llevarse la boquilla a los labios. El paciente debe respirar de manera constante y profunda a través del inhalador. El paciente no debe respirar por la nariz.
6. El paciente debe retirar el inhalador de la boca y contener la respiración durante unos 10 segundos o durante el tiempo que le resulte cómodo.
7. El paciente debe exhalar lentamente.
8. El paciente debe enjuagarse la boca con agua después de inhalar el medicamento y escupir el agua. Esto puede ayudar a los pacientes a evitar aftas y quedarse roncós.
9. Para cerrar el inhalador, el paciente debe deslizar el mango hacia atrás hasta el tope. Él/ella debe

asegurarse de que el inhalador haga clic. La palanca volverá a su posición original y se reiniciará.
10. El inhalador ya está listo para usarse nuevamente.

El contador situado en la parte superior del inhalador muestra cuántas dosis quedan. Cuenta atrás hasta 0. Los números del 5 al 0 aparecerán en rojo para advertir al paciente que solo quedarán unas pocas dosis. Una vez que el contador muestre 0, el inhalador estará vacío.

Limpieza del inhalador

La boquilla de Aseriflu debe limpiarse con un pañuelo seco.

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

Empeoramiento de la enfermedad

Este medicamento 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 salmeterol/fluticasona.

El aumento en la necesidad de utilizar la medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o la disminución en la respuesta a la medicación de rescate indica un empeoramiento en el control, por lo que los pacientes deben ser examinados por un médico.

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

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de este medicamento. 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.

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.

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.

Hiperglucemia

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.

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.

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.**

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.

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 probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de fluticasona propionato en plasma. Por lo tanto, 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).

Neumonía en pacientes con EPOC

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

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

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

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

Interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4

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

Alteraciones visuales

Se pueden 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 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.**

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. La cantidad de lactosa en este medicamento normalmente no causa problemas en personas intolerantes a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche, que puede provocar reacciones alérgicas.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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, a menos que haya razones que obliguen a ello.

Como resultado de la terapia β_2 agonista, puede aparecer hipocalcemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

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

Fluticasona propionato

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo CYP 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga la 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 CYP 3A4) 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 la fluticasona propionato solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol y medicamentos que contienen cobicistat o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina aumente la exposición sistémica de fluticasona propionato 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

Fertilidad

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

Embarazo

Existen una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que salmeterol/fluticasona no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores β_2 adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de salmeterol/fluticasona a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de fluticasona propionato requerida

para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

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

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

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

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, a menos que presente efectos secundarios como visión borrosa.

4.8 Reacciones adversas

Como Aseriflu 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 placebo.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta Neumonía (en pacientes con EPOC) Bronquitis Candidiasis esofágica	Frecuentes Frecuentes ^{1,3,5} Frecuentes ^{1,3} 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 en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	Raras ⁴

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia Hiperglucemia	Frecuentes ³ Poco frecuentes ⁴
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Trastornos del sueño Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes ¹ Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas 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 Iritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes ^{2,3} Frecuentes Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Raras ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes ^{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Frecuentes Frecuentes

1. Notificado frecuentemente con placebo
2. Notificado muy frecuentemente con placebo
3. Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años
4. Ver sección 4.4
5. Ver sección 5.1

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 salmeterol/fluticasona, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Debido al componente fluticasona propionato, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (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 medicamento. La candidiasis sintomática en la boca y en la 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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 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 salmeterol/fluticasona 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 hipocaliemia 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.

Tratamiento

En casos de sobredosificación aguda y crónica de fluticasona propionato, 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 agentes, excluyendo anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK06

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

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

* “Buen control” del asma: 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%) 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 [ej, candidiasis oral: 6 (6%) vs 16 (8%), ronquera: 2 (2%) vs 4 (2%)] cuando se compara con la pauta posológica habitual de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista debe tenerse en cuenta si se considera doblar la dosis de salmeterol-fluticasona propionato en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

Ensayos clínicos con salmeterol-fluticasona propionato en EPOC

TORCH ha sido un estudio de 3 años de duración para valorar el efecto del tratamiento con salmeterol- fluticasona propionato 50/500 microgramos, dos veces al día, salmeterol 50 microgramos dos veces al día, fluticasona propionato (FP) 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 VEMS <60% del predicho 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 del estudio. El criterio de valoración primario fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para salmeterol-fluticasona propionato vs Placebo.

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

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

Hubo una tendencia hacia una mayor supervivencia en sujetos tratados con salmeterol-fluticasona propionato comparado con placebo durante 3 años, sin embargo esta no logró el nivel de significación estadística $p \leq 0,05$.

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 el salmeterol, 6,9% para PF y 4,7% para salmeterol-fluticasona propionato.

La media de exacerbaciones moderadas a graves por año disminuyó significativamente con salmeterol- fluticasona propionato cuando se comparó con el tratamiento con salmeterol, FP y el placebo (tasa media en el grupo de salmeterol-fluticasona propionato 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de FP y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a graves del 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p < 0,001$) comparado con placebo, un 12% comparado con salmeterol (IC 95%: 5% a 19%, $p = 0,002$) y 9% comparado con FP (IC 95%: 1% a 16%, $p = 0,024$). Salmeterol y FP redujeron significativamente las tasas de exacerbación comparadas con placebo en un 15% (IC 95%: 7% a 22%; $p < 0,001$) y 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 propionato comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), comparado con salmeterol fue -2,2 unidades ($p < 0,001$) y comparado con FP 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 PF y 19,6% para salmeterol-fluticasona propionato (cociente de riesgos para salmeterol-fluticasona propionato vs placebo: 1,64, IC 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo incremento de las muertes relacionadas con neumonía; el número de muertes atribuidas a neumonía mientras duró el tratamiento fue de 7 para el grupo placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF y 8 para salmeterol- fluticasona propionato. No se produjo una

diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% PF y 6,3% salmeterol- fluticasona propionato; cociente de riesgos para salmeterol-fluticasona propionato vs placebo: 1,22, IC 95%: 0,87 a 1,72, $p=0,248$).

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

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de salmeterol-fluticasona propionato 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de la EPOC en la Unión Europea) con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con VEMS 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/FP 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/PF 50/250 microgramos (total ITT $n=776$) o salmeterol (total ITT $n=778$). Antes de la pre-inclusión, los pacientes suspendieron el uso de la medicación previa para la EPOC excepto los broncodilatadores de acción corta. El uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas β_2 y anticolinérgicos), la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas β_2 orales, y preparaciones con teofilina no fueron permitidos durante el periodo de tratamiento.

Se permitió el uso de corticosteroides orales y antibióticos para el tratamiento agudo de las exacerbaciones de la EPOC según las directrices específicas para su uso. Los pacientes utilizaron salbutamol cuando fue necesario a lo largo de los estudios.

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

Asma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

El estudio de salmeterol en asma multi céntrico Salmeterol (SMART) es un estudio de 28 semanas realizado en EE. UU., en el que se evaluó la seguridad del tratamiento con salmeterol en comparación con placebo añadido a tratamiento habitual en adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en la variable principal, que consistía en la determinación del número de

muertes relacionadas con problemas respiratorios y del número de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida, el estudio mostró un aumento significativo en las muertes relacionadas con el asma en pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 13,176 pacientes tratado con salmeterol versus 3 muertes de 13,179 pacientes tratados con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso simultáneo de corticosteroides inhalados, y solo el 47% de los sujetos informaron el uso de ICS al inicio del estudio.

Seguridad y eficacia de Salmeterol-FP versus FP solo en asma

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

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los ensayos AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se alcanzó la no inferioridad en ambos ensayos (ver la tabla a continuación).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP (n = 3.101)
Variable principal (Hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal o muerte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Hazard Ratio (IC del 95%) Salmeterol-FP/FP	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

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

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

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

AUSTRI alcanzó significación estadística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP solo (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP solo (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)	

Medicamentos para el asma que contienen fluticasona propionato durante el embarazo

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

Dentro de la cohorte de asma de 5.362 embarazos expuestos al ICS en el primer trimestre, se identificaron 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o salmeterol-FP de los cuales se identificaron 42 MCMs diagnosticadas. La odds ratio ajustada de MCMs diagnosticados en 1 año fue de 1,1 (IC 95%: 0,5 – 2,3) para mujeres expuestas a FP frente a a mujeres expuestas a ICS que no contienen FP con asma moderada y 1,2 (IC 95%: 0,7 a 2,0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de MCMs después de la exposición en el primer trimestre a FP sola frente a salmeterol-FP. Los riesgos absolutos de MCMs en todos los estratos de gravedad del asma variaron de 2,0 a 2,9 por cada 100 embarazos expuestos a FP, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15.840 embarazos no expuestos a terapias de asma en la Base de Datos de Práctica General (2,8 eventos de MCM por cada 100 embarazos).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Salmeterol

Salmeterol actúa localmente en el pulmón, 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 personas sanas varía aproximadamente entre un 5 % y un 11 % de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica a fluticasona propionato inhalado, en pacientes con asma o EPOC.

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

Hay un aumento lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.

La disposición de fluticasona propionato se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (1.150 ml/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 litros) 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, 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.

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

En un análisis farmacocinético poblacional en el que se utilizaron datos de 9 ensayos clínicos controlados con diferentes dispositivos (Diskus, 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 fluticasona propionato fue mayor tras el tratamiento con salmeterol- fluticasona propionato Diskus 50/100 en comparación con fluticasona propionato Diskus 100.

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

Tratamiento (test vs. ref)	Población	AUC	C_{max}
Salmeterol/fluticasona propionato Diskus 50/100 fluticasona propionato Diskus 100	Niños (4-11 años de edad)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]
Salmeterol/fluticasona propionato Diskus 50/100 Fluticasona propionato Diskus 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 propionato Diskus 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin espaciador) o salmeterol-fluticasona propionato Diskus 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día). La exposición sistémica a salmeterol fue parecida con salmeterol-fluticasona propionato Inhalador, salmeterol-fluticasona propionato Inhalador con espaciador, y salmeterol- fluticasona propionato Diskus (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 fluticasona propionato fue similar para salmeterol-fluticasona propionato

Inhalador con espaciador (107 pg hr/mL [IC 95 %:45,7, 252,2] y salmeterol-fluticasona propionato Diskus (138 pg hr/mL [IC 95 %: 69,3, 273,2]) pero menor para salmeterol-fluticasona propionato Inhalador (24 pg hr/mL [IC 95 %: 9,6, 60,2]).

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 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 han mostrado la aparición de toxicidad embrionofetal 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 fluticasona propionato han demostrado potencial genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (contiene proteínas de la leche).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Usar dentro de los 2 meses tras la apertura de la bolsa de aluminio.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar.

Conservar el inhalador abierto por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aseriflu se suministra como un inhalador desechable de plástico rojo y blanco que contiene una tira de blísteres con 60 blísteres.

El inhalador está empaquetado en una bolsa de aluminio laminado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El inhalador libera un polvo que se inhala en los pulmones. Un indicador de dosis en el inhalador señala el número de dosis que quedan. Para disponer de instrucciones detalladas, 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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aseriflu 50 microgramos/250 microgramos/inhalación polvo para inhalación (unidosis). 90.008
Aseriflu 50 microgramos/500 microgramos/inhalación polvo para inhalación (unidosis). 90.009

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

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

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

