

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 25 microgramos/125 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 25 microgramos/250 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada dosis presurizada (que sale de la válvula) contiene:
25 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinofoato) y , 125 ó 250 microgramos de propionato de fluticasona. Esto equivale a una dosis liberada (que sale de la boquilla) de 21 microgramos de salmeterol y a 110 ó 220 microgramos de propionato de fluticasona.

Para consultar lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

El cartucho contiene una suspensión de color blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Forma de administración: Vía inhalatoria.

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma, 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 Kern Pharma 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 podrán recibir Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma una vez al día si, a criterio de su médico, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Los pacientes deben recibir la concentración de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: salmeterol y fluticasona 25 microgramos/50 microgramos no se considera adecuado en adultos y niños con asma grave. 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:

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

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

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 de dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma no está destinado al tratamiento inicial del asma leve.

Poblaciones especiales:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 quitar el protector del aplicador bucal o boquilla apretando suavemente por los lados, agitar bien el inhalador, sujetar el inhalador en posición vertical colocando el dedo pulgar en la base del inhalador, debajo de la boquilla, y liberar al aire aplicaciones, para asegurar, de esta manera, el funcionamiento del inhalador. Se debe agitar el inhalador inmediatamente antes de cada

inhalación. Si ha transcurrido una semana o más sin utilizar el inhalador, se debe quitar el protector del aplicador, agitar bien el inhalador y liberar al aire dos aplicaciones.

Utilización 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 Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma , 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 40 y el color del indicador de dosis cambie de verde a rojo. 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 cartucho metálico. El contador de dosis no se puede reiniciar ya que está permanentemente acoplado al cartucho.

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 cartucho 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 SUMERGIR EN AGUA EL CARTUCHO METÁLICO.

4.3. Contraindicaciones

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (alergia) a cualquiera de los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 Kern Pharma durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 Kern Pharma.

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 Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma. 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 Kern Pharma (ver sección 4.2).

El tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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, Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 Kern Pharma 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.

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 Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma, 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, palpitations 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 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 propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefaleas, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante períodos de estrés o cirugía electiva.

La absorción sistémica de salmeterol y propionato de fluticasona 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 propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que 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 propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

En un estudio de 3 años de duración, realizado en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que recibieron salmeterol y propionato de fluticasona 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 Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma suspensión para inhalación en envase a presión en pacientes con EPOC, por lo que Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma suspensión para inhalación en envase a presión no está indicado para el tratamiento de pacientes con EPOC.

Los datos de un amplio ensayo clínico (“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial”, SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de muertes durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo (ver sección 5.1). No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma.

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 adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (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.**

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 β_2 agonista, puede aparecer hipocaliemia 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 β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de fluticasona

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

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, 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.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

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 cardiaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer 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 algunos datos en mujeres embarazadas (de 300 a 1.000 embarazos) que indican que salmeterol y propionato de fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores β_2 adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

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

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 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 propionato de fluticasona en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma suspensión para inhalación en envase a presión sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Como Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos compuestos.

A continuación se indican los efectos adversos asociados con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) 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 de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta Neumonía Bronquitis	Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Frecuentes ^{1,3}

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 (ver también sección 4.4)	Poco frecuentes Raras ⁴ Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Irritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis	Muy frecuentes ^{2,3} Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes ^{1,3}

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes Frecuentes 1,3
--------------------------------------------------------	----------------------	------------------------------

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

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 broncodilatadores de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma suspensión para inhalación en envase a presión, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

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

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma; 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 Kern Pharma 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 propionato de fluticasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función suprarrenal se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Se debe monitorizar la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se estabilice, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada. Consulte la sección 4.4: riesgo de supresión suprarrenal.

En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma con una posología adecuada para el control de los síntomas.

Población pediátrica

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: R03AK06

Mecanismo de acción

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma contiene salmeterol y propionato de fluticasona 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.

Propionato de fluticasona:

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

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos con salmeterol y fluticasona 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 y fluticasona frente a corticosteroides inhalados en monoterapia (propionato de fluticasona) 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 y fluticasona que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) en monoterapia y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

*Se alcanzó un “buen control” del asma y de manera más rápida con salmeterol y fluticasona que con los corticosteroides inhalados en monoterapia. El tiempo de tratamiento en el que el 50% de los pacientes alcanzaron su primera semana de “buen control” fue de 16 días para el grupo tratado con salmeterol y fluticasona comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticosteroides inhalados en monoterapia. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de “buen control” fue de 16 días en el grupo tratado con salmeterol y fluticasona 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 y fluticasona		Propionato de fluticasona	
	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: síntomas ocasionales, o utilización de agonistas β_2 de corta duración de acción, o menos del 80% de la función pulmonar predicha, 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, función pulmonar igual o superior al 80% de la predicha, 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 y fluticasona dos veces al día puede ser utilizado como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma persistente moderado en los que se considere esencial alcanzar el control del asma rápidamente (ver sección 4.2).

Se ha realizado un estudio doble ciego, randomizado, de grupos paralelos, de 318 pacientes con asma persistente, de edad 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 y fluticasona durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de salmeterol y fluticasona 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 y fluticasona en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART)

El estudio SMART es un estudio multi-céntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos, de 28 semanas de duración, realizado en EEUU, en el que se trataron aleatoriamente 13.176 pacientes con salmeterol (50 microgramos dos veces al día) y 13.179 pacientes con placebo, además de recibir su tratamiento habitual para el asma. Los pacientes fueron incluidos en el ensayo si tenían al menos 12 años, asma, y si actualmente estaban usando medicación para el asma (pero no LABAs). Se recogieron los datos del uso basal de corticosteroides inhalados en el momento de comenzar el estudio, aunque no era necesario para el mismo. El criterio de eficacia primario en el estudio SMART fue la determinación, de forma combinada, del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida.

Hallazgos fundamentales del estudio SMART: Criterio de eficacia primario

Grupo de pacientes	Número de criterios de eficacia primarios /Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Todos los pacientes	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Pacientes Afro-americanos	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95%).

Hallazgos fundamentales del estudio SMART en función del uso de corticosteroides inhalados en el periodo basal: Criterios de eficacia secundarios

	Número de criterios de eficacia secundarios/ Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Muertes relacionadas con problemas respiratorios			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Combinación de muertes relacionadas con asma y acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Muertes relacionadas con el asma			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	9/7.049	0/7.041	*

(*=no se puede calcular porque no hay acontecimientos en el grupo tratado con placebo. El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95% .Los criterios de eficacia secundarios recogidos en la tabla son estadísticamente significativos en toda la población). Los criterios de eficacia secundarios combinados de todas las causas de muerte o acontecimientos con riesgo para la vida, todas las causas de muerte, o todas las causas de hospitalización, no alcanzaron significación estadística en toda la población.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cuando salmeterol y propionato de fluticasona 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.

Propionato de fluticasona:

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona 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 al propionato de fluticasona 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%.

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

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 propionato de fluticasona 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.

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).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

El cartucho contiene un líquido a presión. No exponer a temperaturas superiores a 50°C, proteger de la luz solar directa. No perforar o quemar el cartucho aun cuando esté vacío.

Como en el caso de la mayoría de los medicamentos administrados por vía inhalatoria en cartuchos presurizados, puede disminuir el efecto terapéutico si el cartucho se enfría.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cartucho de aluminio provisto de una válvula dosificadora adecuada y aplicador de polipropileno, provisto de una tapa protectora con un indicador de dosis situado en una bolsa sellada que contiene un desecante.

Cada cartucho contiene 120 dosis.

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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 25 microgramos/125 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión, nº reg.: 81.181

Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma 25 microgramos/250 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión, nº reg.: 81.182

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

Agosto 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017