

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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 43 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 432 microgramos de propionato de fluticasona. Esto se corresponde con una dosis predispensada de 50 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 500 microgramos de propionato de fluticasona.

Excipiente con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis).

Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 60 blisters situados de forma regular. Cada blíster contiene una dosis predispensada de polvo para inhalación blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Salmeterol/Fluticasona Zentiva está indicado en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

Asma

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

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

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Salmeterol/Fluticasona Zentiva, 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 Zentiva que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por consejo médico. **Se debe ajustar la dosis a fin de administrar 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 Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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 se debe administrar por la noche, mientras que, si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis se debe administrar por la mañana.

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

Dosis recomendadas:

Asma

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

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

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Salmeterol/Fluticasona Zentiva como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave) para los que es esencial un control rápido del asma. En estos casos, la dosis inicial recomendada es una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado en monoterapia, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general, los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes.

Salmeterol/Fluticasona Zentiva no está destinado al tratamiento inicial del asma leve.

Población pediátrica

Salmeterol/Fluticasona Zentiva no se recomienda en niños menores de 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 12 años de edad.

EPOC

Adultos:

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

Poblaciones especiales

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

No se dispone de datos para usar Salmeterol/Fluticasona Zentiva en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Formación necesaria

Salmeterol/Fluticasona Zentiva se debe utilizar de manera correcta para conseguir un tratamiento eficaz. Se debe aconsejar a los pacientes que lean el prospecto con detalle y sigan las instrucciones de uso como se detalla. Los profesionales sanitarios prescriptores deben instruir a los pacientes sobre cómo utilizar Salmeterol/Fluticasona Zentiva, sobre todo si es la primera vez que utilizan este inhalador. Ello asegura que entiendan cómo utilizar el inhalador de manera correcta.

La utilización de Salmeterol/Fluticasona Zentiva debe seguir tres pasos sencillos, que se resumen a continuación:

1. El dispositivo se abre presionando el cierre de seguridad rojo y se prepara deslizando la cubierta morada (para 50/500 microgramos) de la boquilla hasta que se oiga un “clic”.
2. En primer lugar, el paciente debe exhalar. La boquilla se coloca entonces en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación a través del inhalador al respirar de manera constante y profunda. El inhalador se retira entonces de la boca y el paciente debe contener la respiración durante aproximadamente 10 segundos o mientras se sienta cómodo.
3. Se debe instruir al paciente a exhalar con suavidad y a cerrar la cubierta del inhalador hasta que oiga un “clic”.

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

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

Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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 Zentiva durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con salmeterol/fluticasona pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el

tratamiento con salmeterol/fluticasona.

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

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

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Salmeterol/Fluticasona Zentiva. 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 Zentiva.

Suspensión del tratamiento

El tratamiento con salmeterol/fluticasona no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica.

Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.

Precaución con enfermedades especiales

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

Efectos Cardiovasculares

Raramente, salmeterol/fluticasona puede causar arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. Salmeterol/Fluticasona Zentiva debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardíaco y en pacientes con diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocaliemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

Hiper glucemia

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

Broncoespasmo paradójico

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

Agonistas del receptor adrenérgico beta 2

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.**

Función suprarrenal

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.

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

Neumonía en pacientes con EPOC

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

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

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

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

Interacciones con otros medicamentos

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

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta significativamente la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de los efectos sistémicos (p. ej. prolongación del intervalo QTc y 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

Salmeterol/Fluticasona Zentiva no se recomienda en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.2).

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 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 adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.

Se recomienda controlar de forma regular la altura de los adolescentes 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

Salmeterol/Fluticasona Zentiva contiene aproximadamente 13 miligramos de lactosa en cada dosis. Esta cantidad normalmente no causa problemas en personas intolerantes a la lactosa. La lactosa puede contener proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

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 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 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 CYP3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones con otros principios activos 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 CYP3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas.

Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150 %. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol y productos que contienen cobicistat, o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se deben evitar estas combinaciones, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días, produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1,4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p. ej. prolongación del intervalo QTc y palpitations) 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

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.

Embarazo

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

Solo se debe considerar la administración de Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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 Zentiva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) 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	Frecuentes
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes ^{1,3,5}
	Bronquitis	Frecuentes ^{1,3}
	Candidiasis esofágica	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Raras
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Raras
	Reacciones anafilácticas incluyendo <i>shock</i> anafiláctico	Raras
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, aspecto cushingoideo, 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	Frecuentes ³
	Hiper glucemia	Poco frecuentes ⁴
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes ¹
	Temblores	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras ⁴
	Visión borrosa (ver también sección 4.4)	No conocida ⁴
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes

	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Raras
	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis	Muy frecuentes ^{2,3}
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera/disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes ^{1,3}
	Broncoespasmo paradójico	Raras ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes ^{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Fracturas traumáticas	Frecuentes ^{1,3}
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes

¹ Notificado frecuentemente con placebo

² Notificado muy frecuentemente con placebo

³ Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años

⁴ Ver sección 4.4

⁵ Ver sección 5.1

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han 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 Zentiva, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

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

Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoideo, 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

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Salmeterol/Fluticasona Zentiva; no obstante, a continuación, se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:

Salmeterol

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 Zentiva ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista β del medicamento, 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.

Propionato de fluticasona

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

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

En casos de sobredosificación aguda o crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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

Salmeterol/fluticasona 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 adrenérgicos β_2 , 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 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 eventos adversos que cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios descritos a continuación (GOAL, TORCH y SMART) se llevaron a cabo con las mismas asociaciones en dosis fijas de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona, pero estudiaron un producto autorizado previamente; los estudios descritos no se llevaron a cabo con Salmeterol/Fluticasona Zentiva.

Ensayos clínicos con salmeterol/propionato de 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/propionato de fluticasona frente a corticosteroides (propionato de fluticasona) inhalados en monoterapia para determinar si los niveles predefinidos de control del asma eran alcanzables. Se fue aumentando el tratamiento cada 12 semanas hasta alcanzar un “control total”** o la dosis máxima de fármaco experimental. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) en monoterapia y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

*Se alcanzó un “buen control” del asma y de manera más rápida con salmeterol/propionato de fluticasona que con los corticoides inhalados en monoterapia. El tiempo de tratamiento en el que el 50 % de los pacientes alcanzaron su primera semana de “buen control” fue de 16 días para el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticoides inhalados. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de “buen control” fue de 16 días en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona comparado con 23 días en el grupo tratado con corticoides inhalados.

Los resultados generales del estudio mostraron:

Porcentaje de pacientes que alcanzan un buen control* (BC) o un control total** (CT) del asma durante los 12 meses				
Tratamiento previo al estudio	Salmeterol/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 (\leq 500 microgramos de dipropionato de beclometasona o equivalente/día)	75 %	44 %	60 %	28 %
Dosis medias de CI ($>$ 500 a 1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona o equivalente/día)	62 %	29 %	47 %	16 %
Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento	71 %	41 %	59 %	28 %

* “Buen control” del asma: 2 días o menos con puntuación de síntomas mayor 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 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/propionato de 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/propionato de fluticasona durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de salmeterol/propionato de fluticasona durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el 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/propionato de fluticasona en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

Ensayos clínicos con salmeterol/propionato de fluticasona en EPOC

TORCH ha sido un estudio de 3 años de duración para valorar el efecto del tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona en polvo para inhalación, 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol en polvo para inhalación, 50 microgramos dos veces al día, propionato de fluticasona (PF) en polvo para inhalación, 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 (prebroncodilatador) 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 retirada del estudio. El criterio de valoración primario fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para salmeterol/propionato de fluticasona vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	PF 500 N = 1.534	Salmeterol/propionato de fluticasona 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 (IC) valor de <i>p</i>	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				

Propionato de fluticasona/salmeterol 50/500 vs. componentes (IC) valor de p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A
---	-----	--------------------------------	--------------------------------	-----

¹ Valor de 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/propionato de fluticasona 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/propionato de fluticasona.

La media de exacerbaciones moderadas a graves por año disminuyó significativamente con salmeterol/propionato de fluticasona (PF) cuando se comparó con el tratamiento con salmeterol, PF y el placebo (tasa media en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de PF 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 PF (IC 95 %: 1 % a 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol y PF 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/propionato de fluticasona 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 PF 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/propionato de fluticasona (cociente de riesgos para salmeterol/propionato de fluticasona vs. placebo: 1,64, IC 95 %: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo incremento de las muertes relacionadas con neumonía; el número de muertes atribuidas a neumonía mientras duró el tratamiento fue de 7 para el grupo placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF y 8 para salmeterol/propionato de fluticasona. No se produjo una diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % PF y 6,3 % salmeterol/propionato de fluticasona; cociente de riesgos para salmeterol/propionato de fluticasona vs. placebo: 1,22, IC 95 %: 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

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

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de la EPOC en la Unión Europea) con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con 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/PF 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 preinclusión, los pacientes suspendieron el uso de la medicación previa para la EPOC excepto los broncodilatadores de acción corta. El uso concomitante de agonistas β_2 inhalados de acción prolongada y anticolinérgicos, la combinación salbutamol/bromuro de ipratropio, 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/propionato de fluticasona 50/250 microgramos produjo una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC significativamente menor en comparación con salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95 %: 0,58 a 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 y 1,59 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95 %: 0,58 a 0,83, $p < 0,001$). Los hallazgos para las variables secundarias de eficacia (tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales, y VEMS previo a la dosis de la mañana [AM]) favorecieron significativamente a salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día frente a salmeterol. El perfil de acontecimientos adversos fue similar con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con salmeterol. Los acontecimientos relacionados con neumonía fueron notificados para 55 pacientes (7 %) en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día.

Asma

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

El estudio de salmeterol en asma multicéntrico 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 tratados con salmeterol versus 3 muertes de 13.179 pacientes tratados con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso simultáneo de corticosteroides inhalados, y solo el 47 % de los sujetos informaron el uso de CI al inicio del estudio.

Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma.

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

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

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

^b Si la estimación superior del IC 95 % resultante para el riesgo relativo fue menor a 2,675, entonces se concluyó la no inferioridad.

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

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

Población pediátrica

Salmeterol/Fluticasona Zentiva no está indicado en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.2). Los estudios descritos a continuación se llevaron a cabo en un producto autorizado previamente; los estudios descritos no se llevaron a cabo con Salmeterol/Fluticasona Zentiva.

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

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

La seguridad fue la variable principal en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad (n=203) con asma persistente y sintomáticos con corticosteroides inhalados. Los niños recibieron o bien salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramos) o propionato de fluticasona (100 microgramos) en monoterapia dos veces al día. Dos niños en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 5 niños en el de propionato de fluticasona abandonaron el estudio debido al empeoramiento del asma. Tras 12 semanas ningún niño, en cualquiera de los grupos de tratamiento, tuvo una excreción de cortisol en orina de 24 horas anormalmente baja. No hubo otras diferencias en el perfil de seguridad entre los grupos de tratamiento.

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

Se realizó un estudio de epidemiológico de cohortes observacional retrospectivo con los registros electrónicos sanitarios del Reino Unido para evaluar el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCM) tras la exposición durante el primer trimestre a PF inhalada y a salmeterol-PF frente a CI que no contienen PF. No se incluyó un placebo comparador en este estudio.

Dentro de la cohorte de asma de 5.362 embarazos expuestos al ICS en el primer trimestre, se identificaron 131 MCM diagnosticadas; 1.612 (30 %) fueron expuestos a PF o salmeterol-PF de los cuales se identificaron 42 MCM diagnosticadas. La *odds ratio* ajustada de MCM diagnosticados en 1 año fue de 1,1 (IC 95 %: 0,5-2,3) para mujeres expuestas a PF frente a mujeres expuestas a CI que no contienen PF con asma moderada y 1,2 (IC 95 %: 0,7 a 2,0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de MCM después de la exposición en el primer trimestre a PF sola frente a salmeterol-PF. Los riesgos absolutos de MCM en todos los estratos de gravedad del asma variaron de 2,0 a 2,9 por cada 100 embarazos expuestos a PF, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15.840 embarazos no expuestos a terapias de asma en la Base de Datos de Práctica General (2,8 eventos de MCM por cada 100 embarazos).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Salmeterol

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

Absorción

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

Distribución

La disposición 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 %.

Biotransformación

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

Eliminación

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 principio activo inalterado.

Población pediátrica

La utilización de Salmeterol/Fluticasona Zentiva no está indicada en niños menores de 12 años de edad. Los estudios descritos a continuación se llevaron a cabo con un producto autorizado previamente; los estudios descritos no se llevaron a cabo con Salmeterol/Fluticasona Zentiva.

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

Ratio de la media geométrica (IC 90 %) de la comparación de salmeterol/propionato de fluticasona vs. propionato de fluticasona, polvo seco para inhalación en poblaciones de niños y adolescentes/adultos.

Tratamiento (test vs. ref.)	Población	AUC	C_{max}
Salmeterol/propionato de fluticasona, polvo seco para inhalación 50/100 propionato de fluticasona, polvo seco para inhalación 100	Niños (4-11 años)	1,20 (1,06-1,37)	1,25 (1,11-1,41)
Salmeterol/propionato de fluticasona polvo seco para inhalación 50/100 propionato de fluticasona polvo seco para inhalación 100	Adolescentes/Adultos (≥ 12 años)	1,52 (1,08-2,13)	1,52 (1,08-2,16)

En 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años de edad con asma leve se evaluó el efecto de 21 días de tratamiento con salmeterol/fluticasona inhalador 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin espaciador) o salmeterol/fluticasona polvo seco para inhalación 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día). La exposición sistémica a salmeterol fue parecida con salmeterol/fluticasona inhalador, salmeterol/fluticasona inhalador con espaciador, y salmeterol/fluticasona polvo seco para inhalación (126 pg h/ml [IC 95 %: 70, 225], 103 pg h/ml [IC 95 %: 54, 200] y 110 pg h/ml [IC 95 %: 55, 219] respectivamente). La exposición sistémica a propionato de fluticasona fue similar para salmeterol/fluticasona inhalador con espaciador (107 pg h/ml [IC 95 %:45,7, 252,2] y

salmeterol/fluticasona polvo seco para inhalación (138 pg h/ml [IC 95 %: 69,3, 273,2]) pero menor para salmeterol/fluticasona inhalador (24 pg h/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 propionato de fluticasona administrados por separado fue la aparición de efectos asociados con acciones farmacológicas exageradas.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El polvo para inhalación está incluido en blísteres formados por una base recubierta de papel de aluminio/OPA/PVC, con una lámina de recubrimiento exfoliable de película protectora de PETP/papel/PVC. La tira de blíster está dentro de un dispositivo de plástico moldeado blanco con una cubierta deslizante para la boquilla de color morado (para 50/500 microgramos), con un cierre de seguridad rojo.

El inhalador se empaqueta dentro de una triple bolsa de papel de aluminio laminado que consiste en una película de poliéster/ADH/aluminio/ADH/ polietileno.

Los dispositivos de plástico se disponen en envases de cartón que contienen:

- 1 Salmeterol/Fluticasona Zentiva × 60 dosis, o
- 2 Salmeterol/Fluticasona Zentiva × 60 dosis, o
- 3 Salmeterol/Fluticasona Zentiva × 60 dosis, o
- 10 Salmeterol/Fluticasona Zentiva × 60 dosis

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El Salmeterol/Fluticasona Zentiva libera un polvo que se inhala en los pulmones. Un indicador de dosis en el Salmeterol/Fluticasona Zentiva 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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Praga 10
República checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85853

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

Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

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