

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salmeterol/Fluticasona Genetic 25 microgramos/50 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión.

Salmeterol/Fluticasona Genetic 25 microgramos/125 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión.

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

25 microgramos de salmeterol (como salmeterol xinafoato) y 50, 125 o 250 microgramos de propionato de fluticasona. Esto equivale a una dosis liberada (que sale de la boquilla) de 23 microgramos de salmeterol y 46, 115 o 230 microgramos de propionato de fluticasona.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

El cartucho contiene una suspensión homogénea blanca.

25 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ 50 microgramos ( $\mu\text{g}$ ): Los cartuchos se encuentran dentro de un dispositivo de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color lila.

o

25 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ 125 microgramos ( $\mu\text{g}$ ): Los cartuchos se encuentran dentro de un dispositivo de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color morado.

o

25 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) / 250 microgramos ( $\mu\text{g}$ ): Los cartuchos se encuentran dentro de un dispositivo de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color violeta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción corta administrados "a demanda"

o

- pacientes adecuadamente controlados con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Los pacientes deben ser conscientes de que Salmeterol/Fluticasona debe ser utilizado diariamente para obtener un beneficio óptimo, incluso cuando es asintomático.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la dosis Salmeterol/Fluticasona que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por consejo médico. **Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticosteroide vía inhalatoria.** Como alternativa, aquellos pacientes que precisen de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada podrán recibir Salmeterol/Fluticasona Genetic una vez al día si, en opinión del prescriptor, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En el caso de una dosis diaria, cuando el paciente tiene un historial de síntomas nocturnos, la dosis debe administrarse por la noche y cuando el paciente tiene un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Los pacientes deben recibir la dosis de Salmeterol/Fluticasona que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona para la gravedad de su enfermedad. Nota: Salmeterol/Fluticasona Genetic 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  $\beta_2$  agonista y/o corticosteroide.

### Dosis recomendadas:

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años:*

- Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.  
o
- Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.  
o
- Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Puede considerarse un ensayo a corto plazo de Salmeterol/Propionato de fluticasona como tratamiento inicial de mantenimiento en adultos o adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, uso diario de rescate 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 logre el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con un corticosteroide inhalado únicamente. Es importante la revisión periódica de los pacientes a medida que se reduce el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo utilizado como tratamiento inicial de mantenimiento cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general, los corticosteroides inhalados siguen siendo el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes. Salmeterol/Fluticasona Genetic no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Salmeterol/Fluticasona en dosis de 25 microgramos /50 microgramos no es apropiado en adultos y niños con asma grave; se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

### Población pediátrica

### *Niños de 4 años en adelante:*

- Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

La dosis máxima permitida de propionato de fluticasona administrada por el inhalador de Salmeterol/Fluticasona Genetic en niños es de 100 microgramos dos veces al día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Salmeterol/Fluticasona Genetic en niños menores de 4 años (ver sección 5.1).

Los niños menores de 12 años pueden tener dificultades para sincronizar la utilización del aerosol con la inspiración. Se recomienda el uso de una cámara de inhalación AeroChamber Plus® con Salmeterol/Fluticasona Genetic en pacientes que tienen, o es probable que tengan, dificultades para coordinar el uso con la inspiración. Sólo debe utilizarse la cámara de inhalación AeroChamber Plus® con Salmeterol/Fluticasona Genetic. No deben utilizarse otras cámaras de inhalación con Salmeterol/Fluticasona Genetic y los pacientes no deben cambiar de una cámara de inhalación a otra.

Un estudio clínico ha demostrado que los pacientes pediátricos que utilizan una cámara de inhalación consiguen una exposición similar a la de los adultos que no utilizan cámara de inhalación y a la de los pacientes pediátricos que utilizan propionato de fluticasona/Salmeterol en polvo para inhalación (Diskus), lo que confirma que las cámaras de inhalación compensan una mala técnica de inhalación (ver sección 5.2).

Los pacientes deben ser instruidos en el uso y cuidado apropiado del inhalador y la cámara, y se debe comprobar su técnica para garantizar la administración óptima del fármaco inhalado a los pulmones. **Los pacientes deben usar la cámara de inhalación recomendada AeroChamber Plus® ya que el cambio a otra cámara de inhalación puede dar lugar a cambios en la dosis administrada a los pulmones (ver sección 4.4).**

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

### Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de Salmeterol/propionato de fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración: Vía inhalatoria.

### 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 sentado o de pie. El inhalador se ha diseñado para ser utilizado en posición vertical.

Comprobación del inhalador:

Antes de utilizarlo por primera vez, los pacientes deben quitar la tapa de la boquilla apretando suavemente los lados de la tapa, y sujetar el inhalador entre los dedos y el pulgar, con el pulgar en la base, debajo de la boquilla. Para asegurarse de que el inhalador funciona, el paciente debe agitarlo bien, apuntar la boquilla en dirección contraria a él y presionar el cartucho con firmeza para liberar una aplicación al aire. Estos pasos deben repetirse una segunda vez, agitando el inhalador antes de soltar una segunda aplicación al aire. El total de aplicaciones liberadas al aire, antes de utilizar el inhalador, debe ser de dos.

Si el inhalador no se ha utilizado durante una semana o más, o si el inhalador se enfría mucho (por debajo

de 0°C), debe quitarse la tapa de la boquilla, el paciente debe agitar bien el inhalador y soltar dos aplicaciones al aire.

### **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 sostener el inhalador en posición vertical entre los dedos y el pulgar con el pulgar en la base, 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, 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 seguir aguantando la respiración durante el tiempo que les sea posible.
8. Para realizar una segunda inhalación, los pacientes deben mantener el inhalador en posición vertical y esperar aproximadamente 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.

*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 retirar el cartucho de la carcasa de plástico.
3. Limpiar el interior y exterior de la boquilla y la carcasa de plástico con un paño seco o un pañuelo de papel.
4. Vuelva a colocar la tapa de la boquilla en la orientación correcta. Esto no requiere una fuerza excesiva, la cubierta debe encajar en su posición.

**NO SUMERGIR EN AGUA EL CARTUCHO METÁLICO .**

### **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

Salmeterol/Fluticasona Genetic no debe usarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se requiere un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe advertir a los pacientes que tengan su inhalador disponible en todo momento para aliviar un ataque de asma agudo.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona Genetic durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

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

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

Un empeoramiento repentino y progresivo del 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 se hayan controlado los síntomas del asma, se puede considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Salmeterol/Fluticasona. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Salmeterol/Fluticasona (ver sección 4.2).

El tratamiento con este medicamento 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/propionato de fluticasona debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, virales u otras infecciones de las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento adecuado.

Raramente, Salmeterol/propionato de fluticasona puede causar arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y una leve reducción transitoria del potasio sérico a dosis terapéuticas elevadas. Salmeterol/propionato de fluticasona debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardíaco y en pacientes con diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipopotasemia no corregida o pacientes predispuestos a 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 tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata las sibilancias 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 Genetic, examinar al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuera necesario.

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

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis altas prescritas durante largos períodos. La probabilidad de que estos efectos

aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (particularmente 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 de pacientes con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 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 una 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 (ver sección 4.2).

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 reciban terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por 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 considerablemente la concentración de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debe 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 los corticosteroides. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos secundarios sistémicos cuando se combina 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. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con EPOC, por lo que Salmeterol/Fluticasona no está indicado para el tratamiento de pacientes con EPOC.

El uso concomitante de ketoconazol sistémico aumenta significativamente la exposición sistémica a

salmeterol. Esto puede conducir a un aumento en la incidencia de efectos sistémicos (p. ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por tanto, se debe evitar el uso concomitante con ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos secundarios 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 como cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRCS), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### Población pediátrica

Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente  $\geq 1.000$  microgramos/día) pueden estar, particularmente en riesgo. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante períodos prolongados. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso del crecimiento en niños y adolescentes y, más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe considerar la posibilidad de derivar al niño o adolescente a un especialista en neumología pediátrica.

Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. **Se debe reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

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

Los  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del salmeterol. Deben evitarse tanto los bloqueadores  $\beta$  no selectivos como los selectivos en pacientes con asma, a menos que existan razones que obliguen a ello. Como resultado de la terapia  $\beta_2$  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 xantina, esteroides y diuréticos.

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

#### Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo CYP3A4 en el intestino y hígado. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona.

En un estudio de interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (un 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 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, un inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición al propionato de fluticasona después de una sola inhalación en un 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol y productos que contienen cobicistat o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina aumente la exposición sistémica al propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se deben evitar estas combinaciones, a menos que el beneficio supere el posible aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

### Salmeterol

#### Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg por vía oral una vez al día) 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 en la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p. ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación 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 CYP 3A4

La administración conjunta de eritromicina (500 mg vía oral tres veces al día) 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 en la exposición de salmeterol (1,4 veces  $C_{max}$  y 1,2 veces 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 sobre mujeres embarazadas (más de 1.000 resultados de embarazos) que indican que no hay malformaciones o toxicidad fetal/neonatal relacionada con el salmeterol y el propionato de fluticasona. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción después de la administración de agonistas de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).



Solo se debe considerar la administración de Salmeterol/Fluticasona Genetic a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que 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 el salmeterol y el 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 Genetic tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8 Reacciones adversas

Como Salmeterol/Fluticasona Genetic 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 ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ) 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 Candidiasis esofágica	Frecuentes Frecuentes 1,3 Frecuentes 1,3 Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Reacciones de hipersensibilidad cutánea Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo) Síntomas respiratorios (disnea) Síntomas respiratorios (broncoespasmo) Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Poco frecuentes Raras Pocos 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 <sup>4</sup>

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia Hiperglucemia	Frecuentes <sup>3</sup> Poco frecuentes <sup>4</sup>
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 <sup>1</sup> Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas Glaucoma Visión borrosa	Poco frecuentes Raras <sup>4</sup> Frecuencia no conocida <sup>4</sup>
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles) Fibrilación auricular Angina de pecho	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Irritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes <sup>2,3</sup> Frecuentes Frecuentes Frecuentes <sup>1,3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes <sup>1,3</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Artalgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes <sup>1,3</sup> Frecuentes Frecuentes

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista  $\beta_2$ , tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.

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

Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (aftas) en boca y garganta. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en la boca y la garganta pueden aliviarse enjuagando la boca con agua y/o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática se puede tratar con terapia antifúngica tópica mientras se continúa con Salmeterol/Fluticasona.

### Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal y retraso del crecimiento en niños y adolescentes (ver sección 4.4). Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios de comportamiento, como hiperactividad e irritabilidad .

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## 4.9 Sobredosis

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con este medicamento, no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareos, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea, y taquicardia. Si el tratamiento con Salmeterol/Fluticasona ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista  $\beta$ , debe considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipopotasemia 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 unos pocos 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 el tratamiento con un 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 sobredosis aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Salmeterol/Fluticasona a una dosis 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 modos 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  $\beta_2$  adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor.

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

#### *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 Suspensión para inhalación en envase a presión sobre asma

Se ha realizado un estudio de 12 meses de duración (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, en el que se ha comparado la eficacia y seguridad de salmeterol y fluticasona Suspensión para inhalación en envase a presión 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 suspensión para inhalación en envase a presión que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con 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 suspensión para inhalación en envase a presión 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 suspensión para inhalación en envase a presión comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con CI. 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 suspensión para inhalación en envase a presión comparado con 23 días en el grupo tratado con CI.

Los resultados generales del estudio mostraron:

<b>Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) y Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio</b>				
<b>Tratamiento previo al estudio</b>	<b>Salmeterol/PF</b>		<b>PF</b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
<b>No CI (solo SABA)</b>	78%	50%	70%	40%

<b>Dosis bajas de CI</b> ( $\leq 500$ microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	75%	44%	60%	28%
<b>Dosis medias de CI</b> ( $>500$ a $1.000$ microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	62%	29%	47%	16%
<b>Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento</b>	71%	41%	59%	28%

\*Buen control del Asma; menor o igual a 2 días con puntuación de síntomas superior a 1 (puntuación de síntoma 1 definida como "síntomas durante un período corto durante el día") Uso de SABA en menos de o igual a 2 días y menor o igual a 4 ocasiones/semana, mayor o igual al 80% del flujo espiratorio máximo matutino previsto, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

\*\*Control total del asma; sin síntomas, sin uso de SABA, mayor o igual al 80% previsto flujo espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar la terapia.

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 y fluticasona suspensión para inhalación en envase a presión 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  $\beta$  agonista [temblor: 1 paciente (1%) vs 0 pacientes; palpitaciones: 6(3%) vs 1(<1%); calambres musculares: 6(3%) vs 1(<1%)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado [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  $\beta$  agonista debe tenerse en cuenta si se considera doblar la dosis de salmeterol y fluticasona suspensión para inhalación en envase a presión en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

### 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 el placebo añadido a la terapia habitual en pacientes adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el criterio de valoración principal del número combinado de muertes relacionadas con las vías respiratorias y experiencias que amenazan la vida relacionadas con las vías respiratorias, el estudio mostró un aumento significativo en las muertes relacionadas con el asma en los pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 13.176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes de 13.179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concurrente 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 solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (Estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (Estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos tenían asma persistente de moderada a grave con un historial en el año anterior de hospitalizaciones relacionadas con el asma o exacerbaciones. El objetivo primario de ambos estudios fue determinar si la adición de LABA al tratamiento con ICS (salmeterol-PF) no era inferior a ICS 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 ICS/LABA (salmeterol-PF) era superior al tratamiento con ICS solo (PF) en términos de exacerbación de asma grave (definiendo como el deterioro del asma que requiere el 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 ensayos AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos ensayos (ver la tabla a continuación).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Objetivo final combinado (Hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal o muerte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Cociente de riesgo Salmeterol-PF / PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) <sup>a</sup>		1.285 (0.726-2.272) <sup>b</sup>	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

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

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

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

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

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

### Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

embarazos expuestos a PF, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15.840 embarazos no expuestos a terapias de asma en la Base de Datos de Práctica General (2,8 eventos de MCM por cada 100 embarazos).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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:

El 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 del 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 de propionato de fluticasona inhalado en sujetos sanos varía entre aproximadamente 5-11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo de inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado, en pacientes con asma.

La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones, siendo inicialmente rápida y posteriormente prolongada. El resto de la dosis inhalada puede ingerirse, contribuyendo mínimamente 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 de propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente como metabolitos. La mayor parte de la dosis se excreta en las heces en forma de metabolitos y fármaco inalterado.

### Población pediátrica

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



Salmeterol/Fluticasona DPI (Diskus) (126 pg h/ml [95% IC: 70, 225], 103 pg h/ml [95 % CI: 54, 200] y 110 pg h/ml [95% CI: 55, 219], respectivamente).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En 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.

Ni el xinafoato de salmeterol ni el propionato de fluticasona han mostrado potencial de toxicidad genética.

Se ha demostrado que el propelente sin CFC, norflurano, no tiene ningún 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

Salmeterol/Fluticasona Genetic 25 microgramos/50 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión: 2 años

Salmeterol/Fluticasona Genetic 25 microgramos/125 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión: 2 años

Salmeterol/Fluticasona Genetic 25 microgramos/250 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión: 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 incluso 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

La suspensión está contenida en un cartucho presurizado de aleación de aluminio sellado con una válvula dosificadora.

25 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ 50 microgramos ( $\mu\text{g}$ ): Los cartuchos se encuentran dentro de un dispositivo de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color lila.

o

25 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ 125 microgramos ( $\mu\text{g}$ ): Los cartuchos se encuentran dentro de un dispositivo de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color morado.

o

25 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) / 250 microgramos ( $\mu\text{g}$ ): Los cartuchos se encuentran dentro de un dispositivo de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo de color violeta.

Un cartucho presurizado libera 120 aplicaciones.

Cada envase de producto contiene 1 inhalador de 120 aplicaciones.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GENETIC, S.P.A.

Via Giuseppe Della Monica 26,  
Castel San Giorgio (SALERNO)  
84083 Italia

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

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

Marzo 2022

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

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/>