

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FLUTEROL® ECO 250
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula para inhalación
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por una bolsa de AL con un inhalador y frasco de PEAD con 60 cápsulas para inhalación.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIO DE PRODUCTOS ÉTICOS C.E.I.S.A., San Lorenzo, Paraguay.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS LICONSA S.A., Guadalajara, España.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	082-18D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	6 de noviembre de 2018
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula para inhalación contiene:	
Propionato de fluticasona	250,00 µg
Salmeterol	50,00 µg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, incluyendo el asma en niños y adultos. Bronquitis crónica y enfisema (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC), así como cuando la asociación de un broncodilatador y un esteroide inhalado sea apropiada. Esto puede incluir:

Pacientes bajo dosis de mantenimiento efectivas de  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada y corticosteroides inhalados administrados en inhaladores separados.

Pacientes que continúan sintomáticos a pesar de estar recibiendo corticosteroides inhalados.

Pacientes tratados regularmente con broncodilatadores y que requieren adicionar corticosteroide

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. Niños menores de 4 años.

### Precauciones:

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes, ataque de asma severo, tuberculosis pulmonar, convulsiones, tirotoxicosis.

Uso en niños: No hay datos sobre el uso de este producto en niños menores de 4 años de edad.

Uso en ancianos: Estudios apropiados desarrollados hasta la fecha no han demostrado problemas geriátricos específicos que puedan limitar la utilidad de fluticasona y salmeterol en los adultos mayores. Sin embargo, los pacientes adultos mayores son más propensos a tener problemas médicos relacionados a la edad como enfermedades cardiovasculares, que pueden requerir ajustar la dosis y usar con cuidado la combinación de fluticasona y salmeterol en este tipo de pacientes.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El manejo de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas deberá normalmente llevar un programa escalonado y la respuesta del paciente deberá ser monitoreada clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Este producto no debe utilizarse para el alivio de los síntomas agudos; para ello, se requiere de un broncodilatador de acción rápida y corta (ejemplo: salbutamol). Debe advertirse a los pacientes que en todo momento tengan a mano su medicamento de alivio de un ataque de asma agudo. El incremento en el uso de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas del asma, indica deterioro de la enfermedad, y los pacientes deben ser examinados por un médico. Un deterioro repentino y progresivo del asma puede amenazar la vida del paciente, por tanto, deberá ser evaluado por un médico y considerarse la posibilidad de incrementar la terapia con corticosteroides. Deberá considerarse la posibilidad de administrar terapia corticosteroide adicional e incluso antibióticos en caso de haber un proceso infeccioso presente. En los pacientes con asma, el tratamiento no debe suspenderse en forma abrupta, debido al riesgo de exacerbación. En los pacientes con EPOC, la suspensión del tratamiento puede asociarse con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. Como sucede con todos los fármacos inhalados que contienen corticosteroides, este producto debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente. Además, debe administrarse con precaución a pacientes con problemas cardiovasculares graves, incluyendo anormalidades en el ritmo cardiaco, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada o tirotoxicosis. Diversos efectos sistémicos pueden llegar a presentarse con el uso de cualquier corticosteroide administrado por vía inhalada, particularmente cuando se manejan dosis altas durante periodos prolongados; estos efectos tienen una frecuencia mucho menor comparada con el uso de los corticosteroides manejados por vía oral. Los posibles efectos incluyen: supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Es importante, por tanto, que la dosis de los corticosteroides inhalados sea titulada a la dosis más baja, con la cual se obtenga un control sostenido del asma. Se recomienda que en niños que reciban tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados, la estatura sea monitoreada regularmente. Algunos individuos pueden exhibir una susceptibilidad mayor a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad de presentarse una respuesta adrenal alterada, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que sean transferidos de la terapia esteroidea oral a terapia con fluticasona inhalada, y la función adrenocortical debe ser monitoreada regularmente. Posterior a la introducción de la fluticasona inhalada, la suspensión de la terapia sistémica deberá ser gradual.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones secundarias que pueden presentarse con el uso de este producto, dependerán de cualquiera de los dos principios activos: salmeterol y fluticasona de propionato. No existe evidencia de que se presenten reacciones secundarias adicionales al administrar ambos fármacos en forma concomitante.

Salmeterol: Existen reportes de irritación orofaríngea. Se han reportado temblor, palpitations y cefalea, los cuales fueron transitorios y disminuyeron con la terapia regular. Pueden llegar a presentarse arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles), especialmente en pacientes susceptibles. Ha habido reportes de artralgias y reacciones de hipersensibilidad que incluyen rash, edema y angioedema. Raros reportes de parestesias.

Propionato de fluticasona: En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) de boca y garganta. Se han producido reportes poco comunes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. También se han comunicado reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambas cosas) y, muy raramente, reacciones anafilácticas. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse con

gárgaras de agua después de usar salmeterol/fluticasona propionato inhalador. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica durante el uso continuo de salmeterol/fluticasona propionato inhalador. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. En raras ocasiones se han reportado casos de hiperglicemia, ansiedad, trastornos del sueño y alteraciones del comportamiento, tales como hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

**Posología y modo de administración:**

Fluticasona-Salmeterol se administrará solamente por vía inhalatoria.

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Fluticasona-Salmeterol, 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 Fluticasona-Salmeterol que reciban siga siendo la óptima y sólo 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 corticoesteroide por vía inhalatoria. Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista b<sub>2</sub> de acción prolongada podrían recibir Fluticasona-Salmeterol una vez al día si, a criterio de su médico, éste fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Los pacientes deben recibir la dosis de Fluticasona-Salmeterol que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Los médicos deben conocer que, en pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como otros esteroides inhalados a la mitad aproximadamente de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, 100 microgramos de propionato de fluticasona equivalen aproximadamente a 200 microgramos de dipropionato de beclometasona (conteniendo CFC) o budesonida. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas:

Asma

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día o bien:

Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día o bien:

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 Fluticasona-Salmeterol 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 solo, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los

criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Fluticasona-Salmeterol no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Fluticasona-Salmeterol en dosis de 50 microgramos/100 microgramos, no es apropiado en adultos y niños con asma grave; se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

Niños de 4 años en adelante:

Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

La dosis máxima permitida en niños es de 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No se dispone de datos acerca del uso de Fluticasona-Salmeterol en niños menores de 4 años.

EPOC

Adultos:

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

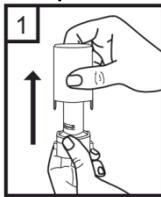
Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o en aquéllos con insuficiencia renal.

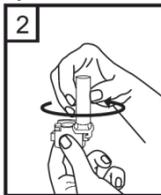
No se dispone de datos para usar Fluticasona-Salmeterol en pacientes con insuficiencia hepática.

Utilización del inhalador:

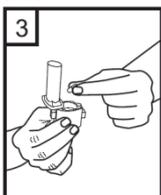
1. Retirar la tapa.



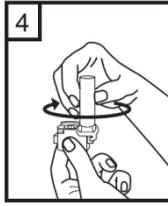
2. Sujetar firmemente la base del inhalador y girar la boquilla en la dirección que marca la boquilla para abrirla.



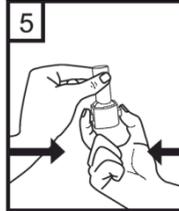
3. Colocar una cápsula en el compartimento con forma de cápsula situado en la base del inhalador. Es importante que la cápsula sea extraída del blíster inmediatamente antes de su uso.



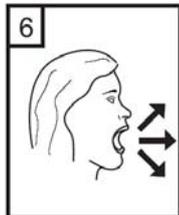
4. Girar la boquilla hacia la posición de cerrado.



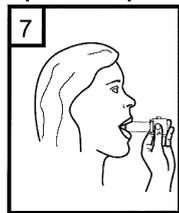
5. Manteniendo el inhalador en posición vertical, presione firmemente los dos botones solo una vez. Esto perforará la cápsula. Suelte los botones.



6. Expulse todo el aire hacia fuera



7. Sitúe la boquilla en la boca echando la cabeza ligeramente hacia atrás. Cierre los labios alrededor de la boquilla y respire tan rápido y profundo como pueda. Cuando usted inhale debería oír un zumbido causado por la capsula al girar dentro del inhalador. Si no oyera este ruido es probable que la cápsula se haya quedado pegada. Abra su inhalador tal y como se describe en el paso 2 y lance la cápsula suavemente hacia la abertura golpeando ligeramente el inhalador contra una superficie firme. No intente quitar la capsula apretando repetidas veces los botones. Luego repita los pasos descritos en los puntos 3 al 7.



8. Mantenga la respiración tanto como le sea posible mientras retira el inhalador de la boca. Después respire con normalidad. Abra el inhalador para comprobar que no ha quedado polvo en la cápsula. Si hubiera algo de polvo en la cápsula, repita los pasos del 6 al 8.
9. Después del uso retire la cápsula vacía y tape la boquilla.

Limpieza de su inhalador

Para limpiarlo, pasar un pañuelo seco por la pieza bucal del Inhalador.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Del Salmeterol: Deben evitarse los  $\beta$ -bloqueadores tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones imperiosas para su uso.

De la fluticasona propionato: En circunstancias normales, después de la administración de dosis inhaladas se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, debido al extenso metabolismo de primer paso y a la alta eliminación sistémica mediada por la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450 en el intestino y el hígado. En consecuencia, es improbable que se presenten interacciones fármaco-fármaco, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona. Un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un inhibidor sumamente potente de la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450) puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato, lo cual resulta en una disminución notable de las concentraciones séricas de cortisol. Existen reportes de interacción entre la fluticasona y el ritonavir postcomercialización clínicamente significativos, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide significativos, tales como, síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar la combinación salvo que los beneficios superen los riesgos aumentados de efectos adversos de glucocorticoides sistémicos. Estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) de la exposición sistémica de la fluticasona propionato sin reducciones notables de las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo se recomienda proceder con cuidado cuando se coadministren inhibidores potentes de la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450 (por ejemplo, el ketoconazol) pues existe la posibilidad de que aumente la exposición sistémica a la fluticasona.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Existe poca experiencia en relación con el uso de salmeterol y fluticasona durante el embarazo y la lactancia en humanos. La extensa experiencia clínica con fármacos de esta clase no ha mostrado evidencia de efectos a nivel fetal cuando se administran a dosis terapéuticas. La administración de este producto durante el embarazo sólo deberá contemplarse, si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y fluticasona después de dosis terapéuticas administradas por vía inhalada son muy bajas y, por tanto, las concentraciones en leche materna son en consecuencia bajas (observado en estudios en animales en periodo de lactancia). No existe experiencia en humanos. La administración de este producto durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico tratante

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios específicos del efecto de salbutamol/fluticasona inhalador en las actividades indicadas anteriormente, pero la farmacología de ambos principios activos indica que no tendrán ningún efecto.

#### **Sobredosis:**

No existen datos disponibles de estudios clínicos en relación con la sobredosis de la combinación Salmeterol/fluticasona inhalador. No obstante, a continuación se presentan datos respecto a la sobredosis con cada principio activo:

Los signos y síntomas de sobredosificación con salmeterol son temblores, cefalea y taquicardia. Los antidotos preferidos son los agentes  $\beta$ -bloqueadores cardioselectivos, los cuales deben usarse con precaución en los pacientes con una historia de broncoespasmo. Si el tratamiento con salmeterol/fluticasona requiere ser suspendido debido a la sobredosis del componente  $\beta$ -agonista, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar un tratamiento sustitutivo apropiado con esteroides. La inhalación de dosis de fluticasona propionato por arriba de las dosis recomendadas puede causar supresión temporal del eje hipotálamico-hipofisiario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días. Sin embargo, si dosis mayores a las recomendadas continúan tomándose durante periodos prolongados, puede haber algún grado de supresión suprarrenal significativa. En muy raras ocasiones ha habido reportes de crisis adrenal aguda, la cual se ha presentado principalmente en niños expuestos

a dosis más altas que las aprobadas durante períodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas han figurado hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que posiblemente podrían desencadenar la crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, e infecciones. No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Salmeterol/fluticasona más altas que las aprobadas. Es importante revisar la terapia regularmente y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: R03AK06 Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias

Este producto contiene salmeterol y propionato de fluticasona, principios activos con diferentes mecanismos de acción:

**Salmeterol:** El salmeterol es un  $\beta_2$ -agonista selectivo de acción prolongada (12 horas), que posee una larga cadena que se une al exo-sitio del receptor. Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una mayor protección contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una broncodilatación de mayor duración, por lo menos de 12 horas, que las dosis recomendadas de  $\beta_2$ -agonistas de acción corta convencionales. Diversas pruebas in vitro han demostrado que salmeterol es un inhibidor potente y de larga duración, de mediadores químicos liberados de los mastocitos como son la histamina, los leucotrienos y prostaglandina D2. En el ser humano, salmeterol inhibe las fases temprana y tardía de la respuesta a un alérgeno inhalado. Dosis únicas de salmeterol atenúan la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que salmeterol tiene un efecto adicional no broncodilatador, pero el significado clínico completo aún no es claro.

**Propionato de fluticasona:** El propionato de fluticasona tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoide a nivel pulmonar, resultando en una reducción de los síntomas y exacerbaciones del asma, sin los efectos secundarios de los corticosteroides administrados por vía sistémica.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La administración concomitante por vía inhalada de salmeterol y fluticasona no afecta la farmacocinética de cada componente en comparación con su administración por separado.

**Salmeterol:** El salmeterol actúa localmente a nivel pulmonar, por tanto, las concentraciones plasmáticas no son una indicación de sus efectos terapéuticos. Existe información limitada de la farmacocinética de salmeterol debido a la dificultad técnica para analizar el fármaco en el plasma a sus bajas concentraciones después de la administración de dosis terapéuticas administradas por vía inhalada (aproximadamente 200 pg/ml o menores). Después de la dosificación regular de salmeterol, puede detectarse ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, el cual alcanza concentraciones de estado regular de aproximadamente 100 ng/ml. Estas concentraciones son hasta 1.000 veces más bajas que los niveles de estado regular que se observan en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos perjudiciales después de la administración regular de salmeterol a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

**Propionato de fluticasona:** La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona administrado por vía inhalada en sujetos sanos, varía entre 10 a 30% aproximadamente de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo utilizado para la inhalación. En los pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias o con EPOC, se ha observado un grado menor de exposición sistémica al propionato de fluticasona. La absorción ocurre principalmente a nivel pulmonar y es inicialmente rápida, haciéndose luego más lenta. Una parte de la dosis inhalada puede ser tragada; sin embargo, su concentración es mínima para que haya una exposición sistémica debido a su baja solubilidad acuosa y metabolismo presistémico, resultando en una biodisponibilidad menor del 1%. Hay un incremento lineal en la exposición sistémica con el incremento de la dosis inhalada. Propionato de fluticasona tiene un alto aclaramiento plasmático (1,150 ml/min), un amplio

volumen de distribución en estado estable (aproximadamente de 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a proteínas es moderadamente alta (91%). Se elimina rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo (metabolito inactivo: ácido carboxílico), por el citocromo P-450, enzima CYP3A4. La eliminación renal de propionato de fluticasona es insignificante (< 0.2%), y menos del 5% como metabolito. Debe tenerse cuidado cuando se coadministren inhibidores CYP3A4 conocidos, ya que existe un potencial aumento a la exposición sistémica a propionato de fluticasona.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 6 de noviembre de 2018.