

### **ANEXO III**

#### **RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO MODIFICADO DEL ESTADO MIEMBRO DE REFERENCIA**

**Nota:** Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 7 (5) de los medicamentos que contienen salmeterol/propionato de fluticasona. Los textos eran correctos en ese momento.

**Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

< Nombre comercial > 50/100 microgramos/dosis de polvo para inhalación, predispensado.  
< Nombre comercial > 50/250 microgramos/dosis de polvo para inhalación, predispensado.  
< Nombre comercial > 50/500 microgramos/dosis de polvo para inhalación, predispensado.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis única de < Nombre comercial > contiene:  
50 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 100, 250 o 500 microgramos de propionato de fluticasona.

Lista de excipientes, en 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, predispensado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

#### Asma

<Nombre comercial> 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.

Nota: <Nombre comercial> 50/100 microgramos no se considera adecuado para el tratamiento del asma grave en niños y adultos.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

<Nombre comercial> está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC severa (VEMS < 50 % del normal) 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

<Nombre comercial> se administrará solamente por vía respiratoria.

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente <Nombre comercial>, a fin de obtener un beneficio óptimo, aun cuando estén asintomáticos.

Los pacientes deberán ser revisados regularmente por un médico, de manera que la dosis de <Nombre comercial> que reciban siga siendo la óptima y sólo se modifique por consejo médico.

Deberá 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 dosis 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 respiratoria. Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada podrían recibir <Nombre comercial> una vez al día si, en opinión 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 debiera ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debiera administrarse por la mañana.

Los pacientes deberán recibir la dosis de <Nombre comercial> que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticoesteroide.

#### Dosis recomendadas:

##### Asma

##### Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad:

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.

##### Niños de 4 y más años:

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

No se dispone de datos acerca del uso de <Nombre comercial> 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 <Nombre comercial> en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Utilización del Accuhaler:

El dispositivo se abre y prepara deslizando la palanca. La boquilla se coloca entonces en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación y cerrarse el dispositivo.

### 4.3. Contraindicaciones

La administración de <Nombre comercial> está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o componentes.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, debiéndose controlar clínicamente la respuesta del paciente y mediante pruebas de función pulmonar.

<Nombre comercial> no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de rápida y corta duración de acción. Se advertirá a los pacientes que dispongan de su medicación para el alivio de sus síntomas en un ataque de asma agudo en todo momento. <Nombre comercial> no está dirigido al tratamiento inicial del asma hasta que se haya determinado la necesidad de corticosteroides y una posología aproximada.

La utilización creciente de broncodilatadores de corta duración de acción para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deberán ser examinados por un médico.

Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, debiendo éste buscar atención médica inmediata. Deberá considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea. Además, en caso de que con la posología actual de <Nombre comercial> no se consiga controlar adecuadamente el asma, el paciente deberá ser examinado por un médico.

Deberá considerarse la posibilidad de incluir terapias corticosteroideas adicionales en pacientes con asma o EPOC.

El tratamiento con <Nombre comercial> 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 que suspendan el tratamiento de EPOC pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.

Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía respiratoria que contienen corticosteroides, <Nombre comercial> se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar.

<Nombre comercial> deberá administrarse con precaución a pacientes con problemas cardiovasculares graves, incluyendo anomalías en el ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada o tirotoxicosis.

El tratamiento sistémico con agonistas beta-2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave pero, los niveles plasmáticos de salmeterol son muy bajos tras la inhalación de dosis terapéuticas.

Al igual que con otra terapia para administración por vía respiratoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata la sibilancia tras la administración. Deberá interrumpirse inmediatamente la administración de <Nombre comercial>, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

<Nombre comercial> contiene hasta 12,5 miligramos/dosis de lactosa. Esta cantidad no causa normalmente problemas en personas intolerantes a la lactosa.

Deberá tenerse cuidado cuando los pacientes pasen a recibir tratamiento con <Nombre comercial>, particularmente si hubiera alguna razón para suponer que la función corticosuprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides por vía sistémica.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía respiratoria, 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 supresión corticosuprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, en los pacientes con asma, es importante ajustar la dosis de corticosteroide administrado por vía respiratoria a la dosis mínima con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

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 respiratoria deberían 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 corticosuprarrenal durante un tiempo considerable. 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 corticosuprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

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

Debido a las muy bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la inhalación de la dosis, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas con el fármaco. Se deberá tener precaución cuando se administre junto a conocidos inhibidores de CYP3A4 potentes (por ej. ketoconazol, ritonavir) ya que es posible que se produzca un aumento en la exposición sistémica al propionato de fluticasona. Una mayor exposición durante el tratamiento concomitante a largo plazo puede dar lugar a una potenciación de la supresión de cortisol. Se han notificado algunos casos de tales interacciones significativas (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). Deberá evitarse la utilización de beta bloqueantes tanto selectivos como no selectivos en pacientes con asma, a menos que haya razones que obliguen a ello.

El uso simultáneo de otros fármacos que contengan agonistas beta adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre el uso de salmeterol y propionato de fluticasona durante el embarazo y lactancia en humanos para poder evaluar los posibles efectos nocivos. En estudios realizados con animales, se produjeron anomalías fetales tras la administración de agonistas del receptor beta 2 adrenérgico y glucocorticosteroides (véase 5.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad).

Sólo se debe considerar la administración de <Nombre comercial> 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.

No se dispone de datos relativos a la leche humana. En ratas, tanto salmeterol como propionato de fluticasona se excretan en la leche. Únicamente se deberá considerar la administración de <Nombre comercial> a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre es superior al posible riesgo para el niño.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Como <Nombre comercial> 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. Como sucede con cualquier otra terapia administrada por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico.

A continuación figuran las reacciones adversas que han sido atribuidas a la administración de salmeterol o propionato de fluticasona.

##### Salmeterol:

Se han comunicado efectos secundarios farmacológicos de un tratamiento con un agonista beta-2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorios y disminuyen con una terapia regular.

En algunos pacientes pueden aparecer arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles).

Ha habido informes de artralgia, mialgia, calambres musculares, irritación orofaríngea y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, edema y angioedema.

##### Propionato de fluticasona:

En algunos pacientes pueden aparecer ronquera y candidiasis (afta) en boca y garganta. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse haciendo gargarismos con agua tras utilizar <Nombre comercial>. La candidiasis sintomática puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con <Nombre comercial>.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Se han notificado raramente casos de edema facial y orofaríngeo.

Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión corticosuprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y galucoma (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### Ensayos clínicos con <Nombre comercial>:

Las siguientes reacciones adversas (>1/100 y <1/10) fueron notificadas de forma habitual: Ronquera/disfonía, irritación de garganta, cefalea, candidiasis en boca y garganta y palpitaciones.

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con <Nombre comercial>; no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son temblor, cefalea, y taquicardia. Los antídotos preferidos son fármacos bloqueantes beta adrenérgicos cardioselectivos, los cuales deberán usarse con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo.

Si el tratamiento con <Nombre comercial> ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista beta, deberá considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipopotasemia y debe considerarse la reposición de potasio.

La inhalación de forma aguda de dosis de propionato de fluticasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a una supresión temporal de la función corticosuprarrenal. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función corticosuprarrenal se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma. Sin embargo, si se continúa con una posología más alta que la recomendada durante periodos prolongados, puede originarse cierto grado de supresión corticosuprarrenal. Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva corticosuprarrenal. En casos de sobredosificación de propionato de fluticasona, puede continuarse la terapia con <Nombre comercial> con una posología adecuada para el control de los síntomas (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: Adrenérgicos y otros antiasmáticos.

Código ATC: R03AK06.

#### Ensayos clínicos con <Nombre comercial> en EPOC

Los ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 12 meses de duración han mostrado que el uso regular de <Nombre comercial> 50/500 microgramos mejora la función pulmonar y reduce la sensación de ahogo y la utilización de medicación de rescate. Durante el periodo de 12 meses se redujo el riesgo de exacerbaciones debidas a EPOC de 1,42 por año a 0,99 por año, en comparación con placebo y el riesgo de exacerbaciones que requieren corticosteroides orales se redujo de manera significativa de 0,81 a 0,47 por año, en comparación con placebo.

#### Mecanismo de acción:

<Nombre comercial> 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 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 respiratoria a las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en el interior de los pulmones que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, sin las reacciones adversas observadas cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cuando salmeterol y propionato de fluticasona se administraron en combinación por vía inhalatoria, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada cuando los fármacos se administraron por separado. Por consiguiente, en lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.

### Salmeterol

Salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo que los niveles plasmáticos no son predictivos del efecto terapéutico. Además, se dispone sólo de datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol, a causa de la dificultad técnica de la determinación del fármaco en plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (aproximadamente 200 picogramos/ml o menos) alcanzadas tras la inhalación.

### Propionato de fluticasona

La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía entre aproximadamente 10-30 % 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.

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.

La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (1150 ml/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300l) 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, principalmente por metabolismo a un metabolito ácido carboxílico inactivo, por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Se han hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.

El aclaramiento renal del propionato de fluticasona es insignificante (<0,2 %). Menos del 5 % de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta como heces, metabolitos y fármaco inalterado.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En los estudios de reproducción con animales, los glucocorticosteroides han demostrado inducir malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para humanos a las dosis recomendadas. Los estudios realizados en animales con xinafoato de 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.



## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

El polvo para inhalación está incluido en blísteres formados por una base recubierta de PVC y una cubierta de aluminio exfoliable. La tira está dentro de un dispositivo moldeado de plástico.

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

- 1 Accuhaler x 28 dosis
- o bien 1 Accuhaler x 60 dosis
- o bien 2 Accuhaler x 60 dosis
- o bien 3 Accuhaler x 60 dosis
- o bien 10 Accuhaler x 60 dosis.

No todos los envases pueden estar comercializados.

### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

El Accuhaler libera un polvo que se inhala en los pulmones.

Un indicador de dosis en el Accuhaler señala el número de dosis que quedan.

Para disponer de instrucciones detalladas, véase el Prospecto para paciente.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Completar según proceda.

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

Completar según proceda.

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

Completar según proceda.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

Completar según proceda.