

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flusamix Easyhaler 50 microgramos/500 microgramos/inhalación, polvo para inhalación

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Flusamix Easyhaler 50 microgramos/500 microgramos: Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene xinafoato de salmeterol equivalente a 48 microgramos de salmeterol y 476 microgramos de propionato de fluticasona.

Esto se corresponde con una dosis predispensada de xinafoato de salmeterol equivalente a 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 17 mg por dosis liberada.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Asma

Flusamix Easyhaler 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.

##### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Flusamix Easyhaler está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un  $VEF_1 < 60\%$  del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Flusamix Easyhaler, a fin de obtener un beneficio óptimo, aun cuando no tengan síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de salmeterol/propionato de 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.** Flusamix Easyhaler no está disponible en el mercado en dosis inferiores a 50/500 microgramos. Cuando sea apropiado reducir la dosis a una que no esté disponible con Flusamix Easyhaler, se debe cambiar a una combinación alternativa de dosis fija de salmeterol y propionato de fluticasona que contenga la dosis inferior de corticosteroide inhalado requerida.

Los pacientes deben recibir la dosis de salmeterol/propionato de fluticasona 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  $\beta_2$ -agonista y/o corticosteroide.

#### Dosis recomendadas:

##### *Asma*

##### Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

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

Flusamix Easyhaler no está indicado para el tratamiento inicial del asma cuando sea necesaria una combinación a dosis fija de salmeterol y propionato de fluticasona. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con una combinación a dosis fija que contenga una concentración inferior de corticosteroide y aumentar a una concentración mayor de corticosteroide hasta que se consiga controlar el asma.

Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con una combinación alternativa de dosis fija de salmeterol y propionato de fluticasona que contenga una menor concentración de corticosteroide inhalado y, finalmente, pasar a un tratamiento de corticosteroides inhalados solos. 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, utilizado 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.

##### *Población pediátrica*

Flusamix Easyhaler no se debe usar en niños menores de 12 años.

##### *EPOC*

##### *Adultos:*

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

##### *Poblaciones especiales:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para usar Flusamix Easyhaler en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Vía inhalatoria

### *Instrucciones para el uso correcto de Flusamix Easyhaler:*

El inhalador se activa por la inspiración, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado con el aire inspirado por las vías respiratorias.

Nota: Es importante instruir al paciente para que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador de Flusamix Easyhaler
- Sujete el inhalador en posición vertical entre sus dedos pulgar e índice
- Agite vigorosamente el inhalador en posición vertical de 3 a 5 veces antes de utilizarlo
- Accione el inhalador antes de cada inhalación
- Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada
- Después de realizar la inhalación, aguante la respiración durante al menos 5 segundos
- Nunca espire a través de la boquilla ya que esto produciría una reducción de la dosis liberada. En caso de que esto ocurriera, se debe instruir al paciente para que pulse la boquilla sobre una mesa o la palma de la mano para vaciar el pulverizador y a continuación repetir el proceso de administración
- No accionar el dispositivo más de una vez seguida sin haber inhalado el polvo. En caso de que esto ocurriera, se debe instruir al paciente para que golpee suavemente la boquilla sobre una mesa o la palma de la mano para vaciar el pulverizador y a continuación repetir el proceso de administración
- Volver a colocar siempre la tapa (y, mientras se use, cerrar la cubierta protectora) tras su uso para evitar una activación accidental del dispositivo (que podría resultar en una sobredosis o dosificación insuficiente en el siguiente uso)
- Se enjuague la boca con agua/se lave los dientes tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea
- Nunca limpiar el inhalador con agua porque el polvo es susceptible de humedecerse

Reemplazar Flusamix Easyhaler cuando el contador alcance el cero, incluso si todavía se puede observar polvo en el inhalador.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (lactosa que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Empeoramiento de la enfermedad

Flusamix Easyhaler no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción. Se debe advertir a los pacientes de que lleven en todo momento su inhalador para el alivio de los síntomas de un ataque agudo de asma.

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

Durante el tratamiento con Flusamix Easyhaler 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 Flusamix Easyhaler.

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

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

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Flusamix Easyhaler. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz Flusamix Easyhaler (ver sección 4.2).

Para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones, normalmente está indicado un tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si notan que los síntomas empeoran con Flusamix Easyhaler.

El tratamiento con Flusamix Easyhaler no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.

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

### Efectos cardiovasculares

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

### Hiper glucemia

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

### Broncoespasmo paradójico

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

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

### Efectos corticosteroides sistémicos

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto 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 agresividad (especialmente en niños) (para mayor información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes ver la sección “Población Pediátrica” más adelante). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

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

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

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

### Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como

coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

### Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados. Hay cierta evidencia de la relación entre el riesgo de neumonía y el aumento de la dosis de esteroides pero los estudios no son concluyentes.

No hay evidencia clínica concluyente para las diferencias dentro de una clase de corticosteroides inhalados en la magnitud del riesgo de neumonía.

El médico debe supervisar el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de este tipo de infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC.

Los factores de riesgo de la neumonía en pacientes con EPOC incluyen ser fumador, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

### Interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta significativamente la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de los efectos sistémicos (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol (ver sección 4.5).

### 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 en situación de riesgo específico. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes y, más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe considerar remitir a los niños o adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.

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

### Excipientes

#### **Flusamix Easyhaler contiene lactosa**

Flusamix Easyhaler contiene hasta 16,8 miligramos de lactosa/dosis. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

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

Los  $\beta$  bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol. Debe evitarse la utilización de fármacos  $\beta$  bloqueantes tanto selectivos como no selectivos a menos que haya razones que obliguen a ello. Como resultado de la terapia  $\beta_2$  agonista, puede aparecer hipocalcemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas  $\beta$  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 a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo CYP3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo CYP3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol y productos que contienen cobicistat, e inhibidores moderados del CYP3A, como la eritromicina, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda evitar las combinaciones a menos que los beneficios superen el aumento potencial de riesgo de los efectos adversos sistémicos de los corticoides, en cuyo caso se debe hacer un seguimiento de los pacientes a fin de detectar efectos adversos sistémicos de los corticoides.

##### **Salmeterol**

###### *Inhibidores potentes del CYP3A4*

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días, produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1,4 veces la  $C_{max}$  y 15 veces el AUC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solo (ver sección 4.4).

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

#### Inhibidores moderados del CYP3A4

La administración conjunta de eritromicina (500 mg tres veces al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 6 días produjo un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición de salmeterol (1,4 veces la  $C_{max}$  y 1,2 veces el AUC). La administración concomitante con eritromicina no se asoció con ningún efecto adverso grave.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Existen bastantes datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal relacionadas con salmeterol y propionato de fluticasona. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de Flusamix Easyhaler a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

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

#### Lactancia

Se desconoce si salmeterol y propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna.

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

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Flusamix Easyhaler tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos en humanos. Sin embargo, los estudios realizados en animales no mostraron efectos del salmeterol o propionato de fluticasona en la fertilidad.

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

La influencia de Flusamix Easyhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

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

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se han identificado a partir de los datos de ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo.

Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes <sup>1,3,5</sup>
	Bronquitis	Frecuentes <sup>1,3</sup>
	Candidiasis esofágica	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Raras
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Raras
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	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>

<b>Clasificación de órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia	Frecuentes <sup>3</sup>
	Hiper glucemia	Poco frecuentes <sup>4</sup>
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes <sup>1</sup>
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras <sup>4</sup>
	Visión borrosa (ver también sección 4.4)	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Raras
	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis	Muy frecuentes <sup>2,3</sup>
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera/disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes <sup>1,3</sup>
	Broncoespasmo paradójico	Raras <sup>4</sup>

Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes <sup>1,3</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Fracturas traumáticas	Frecuentes <sup>1,3</sup>
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes

<sup>1</sup> Notificado frecuentemente con placebo

<sup>2</sup> Notificado muy frecuentemente con placebo

<sup>3</sup> Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años

<sup>4</sup> Ver sección 4.4

<sup>5</sup> Ver sección 5.1

#### Descripción de algunas de las reacciones adversas

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

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Flusamix Easyhaler, 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 y, rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en la boca y la garganta pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en la boca y en la garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Flusamix Easyhaler.

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9 Sobredosis

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

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareo, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea, y taquicardia. Si el tratamiento con Flusamix Easyhaler 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 hipocalemia y, por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la reposición de potasio.

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

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

En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Flusamix Easyhaler con una posología adecuada para el control de los síntomas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: R03AK06

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Flusamix Easyhaler 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 duración de acción corta.

## Propionato de fluticasona

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

### Eficacia clínica y seguridad

#### Ensayos clínicos en Asma

Se ha realizado un estudio de 12 meses de duración (*GOAL – “Gaining Optimal Asthma Control”*) en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, en el que se ha comparado la eficacia y seguridad de salmeterol/propionato de fluticasona (PF) frente a corticosteroide inhalado (CI) en monoterapia (PF) 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/PF 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/PF que con los CI 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/PF comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con CI en monoterapia. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de “buen control” fue de 16 días en el grupo tratado con salmeterol/PF comparado con 23 días en el grupo tratado con CI en monoterapia.

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 / Fluticasona</b>		<b>Propionato de fluticasona</b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
<b>No CI</b> (solo agonistas $\beta$ -adrenérgicos de corta duración)	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: 2 días o menos con puntuación de síntomas mayores a 1 (la puntuación de síntomas = 1 se define como “síntoma de corta duración durante el día”), uso de agonistas  $\beta_2$  de corta duración de acción durante 2 días o menos y 4 o menos veces por semana, mayor o igual al 80% del pico

de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos que obliguen a modificar el tratamiento.

\*\* “Control total” del asma: ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas  $\beta_2$  de corta duración de acción, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos que obliguen a modificar el tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que 50/100 microgramos de salmeterol/PF 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.

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/PF durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de salmeterol/PF 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 (p. 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 Flusamix Easyhaler en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

### Ensayos clínicos en EPOC

TORCH ha sido un ensayo de 3 años de duración para valorar el efecto del tratamiento con salmeterol/PF 50/500 microgramos, dos veces al día, salmeterol 50 microgramos dos veces al día, PF 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con valores basales (pre-broncodilatador) de  $FEV_1 < 60\%$  del predicho fueron aleatorizados al tratamiento bajo doble ciego. Durante el ensayo, a los pacientes se les permitió la terapia habitual de EPOC a excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de larga duración y corticosteroides sistémicos a largo plazo. Se determinó la supervivencia a los 3 años de todos los pacientes, con independencia de la posible retirada del estudio. El criterio de valoración primario fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para salmeterol/PF vs Placebo.

	<b>Placebo</b> N = 1.524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1.521	<b>PF 500</b> N = 1.534	<b>Salmeterol/PF</b> <b>50/500</b> N = 1.533
<b>Mortalidad por todas las causas a los 3 años</b>				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Cociente de riesgos vs placebo (ICs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00 ) 0,052 <sup>1</sup>
Cociente de riesgos salmeterol/PF 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

<sup>1</sup> Valor p no significativo después de ajustar para 2 análisis intermedios en la comparación de la valoración primaria de eficacia mediante un análisis *log-rank*, estratificado por la condición de fumador.

Hubo una tendencia hacia una mayor supervivencia en sujetos tratados con salmeterol/PF comparado con placebo durante 3 años, sin embargo esta no logró el nivel de significación estadística  $p \leq 0,05$ .

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para el placebo, 6,1% para el salmeterol, 6,9% para PF y 4,7% para salmeterol/PF.

La media de exacerbaciones moderadas a graves por año disminuyó significativamente con salmeterol/PF cuando se comparó con el tratamiento con salmeterol, PF y el placebo (tasa media en el grupo de salmeterol/PF 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de PF y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a graves del 25% (IC 95%: 19% a 31%;  $p < 0,001$ ) comparado con placebo, un 12% comparado con salmeterol (IC 95%: 5% a 19%,  $p = 0,002$ ) y 9% comparado con PF (IC 95%: 1% a 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol y PF redujeron significativamente las tasas de exacerbación comparadas con placebo en un 15% (IC 95%: 7% a 22%;  $p < 0,001$ ) y 18% (IC 95%: 11% a 24%;  $p < 0,001$ ) respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, evaluada mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con placebo. La mejora media a los tres años para salmeterol/PF comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1;  $p < 0,001$ ), comparado con salmeterol fue -2,2 unidades ( $p < 0,001$ ) y comparado con PF fue -1,2 unidades ( $p = 0,017$ ). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada a 3 años de padecer neumonía, notificada como acontecimiento adverso, fue del 12,3% para el grupo placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para PF y 19,6% para salmeterol/PF (cociente de riesgos para salmeterol/PF vs placebo: 1,64, IC 95%: 1,33 a 2,01,  $p < 0,001$ ). No hubo incremento de las muertes relacionadas con neumonía; el número de muertes atribuidas a neumonía mientras duró el tratamiento fue de 7 para el grupo placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF y 8 para salmeterol/PF. No se produjo una diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% PF y 6,3% salmeterol/PF; cociente de riesgos para salmeterol/PF vs placebo: 1,22, IC 95%: 0,87 a 1,72,  $p = 0,248$ ).

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

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de salmeterol/PF 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de la EPOC en la Unión Europea) con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con FEV<sub>1</sub> inferior al 50% del teórico e historia de exacerbaciones. Las exacerbaciones moderadas/graves fueron definidas como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalización de los pacientes.

Los ensayos tuvieron un periodo de pre-inclusión de 4 semanas en el que todos los pacientes recibieron tratamiento abierto con salmeterol/PF 50/250 microgramos para estandarizar el tratamiento farmacológico de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de la aleatorización a la fase ciega de 52 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 con salmeterol/PF 50/250 microgramos (total ITT n = 776) o salmeterol

(total ITT n = 778). Antes de la pre-inclusión, los pacientes suspendieron el uso de la medicación previa para la EPOC excepto los broncodilatadores de acción corta. El uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos), la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas  $\beta_2$  orales, y preparaciones con teofilina no fueron permitidos durante el periodo de tratamiento. Se permitió el uso de corticosteroides orales y antibióticos para el tratamiento agudo de las exacerbaciones de la EPOC según las directrices específicas para su uso. Los pacientes utilizaron salbutamol cuando fue necesario a lo largo de los estudios.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con salmeterol/PF 50/250 microgramos produjo una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC significativamente menor en comparación con salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 y 1,59 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83,  $p < 0,001$ ). Los hallazgos para las variables secundarias de eficacia (tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales, y FEV<sub>1</sub> previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a salmeterol/PF 50/250 microgramos dos veces al día frente a salmeterol. El perfil de acontecimientos adversos fue similar con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo de salmeterol/PF 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con salmeterol. Los acontecimientos relacionados con neumonía fueron notificados para 55 pacientes (7%) en el grupo de salmeterol/PF 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con salmeterol/PF 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con salmeterol/PF 50/500 microgramos dos veces al día.

## **Asma**

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

El estudio “Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART) es un estudio de 28 semanas de duración, realizado en EEUU, en el que se evaluó la seguridad del salmeterol en comparación con placebo además del tratamiento habitual en adultos y adolescentes. A pesar de no observarse diferencias significativas en la variable principal de la combinación en el número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida, el estudio mostró un aumento significativo en las muertes relacionadas con asma en pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 13.176 pacientes tratados con salmeterol frente a 3 muertes de 13.179 pacientes tratados con placebo). El estudio no se diseñó para evaluar el impacto del uso concurrente de un corticoide inhalado, y solo el 47% de los pacientes indicaron el uso basal de corticoides inhalados en el momento de comenzar el estudio.

### **Seguridad y eficacia del salmeterol/PF en comparación con PF solo en el asma**

Se realizaron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y la eficacia del salmeterol/PF en comparación con PF solo, uno en adultos y adolescentes (ensayo AUSTRI), y otro en población pediátrica de 4 a 11 años de edad (ensayo VESTRI). Para ambos estudios, los pacientes fueron incluidos si presentaban asma persistente de moderado a grave con un historial de hospitalizaciones a causa del asma o de exacerbaciones en el último año. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA al tratamiento con un corticoide inhalado (salmeterol/PF) no era inferior al corticoide inhalado solo (PF) en términos de riesgo de episodios graves relacionados con el asma (hospitalización a causa del asma, intubación endotraqueal y muerte). Un objetivo secundario de eficacia en estos estudios fue

evaluar si el corticoide inhalado/LABA (salmeterol/PF) era superior al corticoide solo inhalado (PF) en términos de exacerbaciones graves de asma (definidas como empeoramiento del asma que requiere el uso de corticoides sistémicos durante al menos 3 días u hospitalización o visita a urgencias a causa de asma que requiere corticoides sistémicos).

En los estudios AUSTRI y VESTRI participaron un total de 11.679 y 6.208 pacientes a los que se les asignó aleatoriamente un tratamiento u otro. Para el objetivo primario de seguridad, se consiguió la no-inferioridad en ambos estudios (ver tabla más adelante).

#### Episodios graves relacionados con el asma en las 26 semanas de los estudios AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/PF (n = 5.834)	PF solo (n = 5.845)	Salmeterol/PF (n = 3.107)	PF solo (n = 3.101)
Objetivo compuesto (hospitalización, intubación endotraqueal o muerte a causa del asma)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Ratio de riesgo salmeterol/PF vs PF (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalización a causa del asma	34	33	27	21
Intubacion endotraqueal	0	2	0	0

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

<sup>b</sup> Si la estimación del IC del 95% superior resultante para el riesgo relativo era inferior a 2,675, se concluyó no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, la reducción en tiempo hasta la primera exacerbación del asma para salmeterol/PF relativo a PF se observó en ambos estudios, no obstante, solo en AUSTRI los resultados fueron estadísticamente significativos.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/PF (n = 5.834)	PF solo (n = 5.845)	Salmeterol/PF (n = 3.107)	PF solo (n = 3.101)
Número de pacientes con exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Ratio de riesgo Salmeterol/PF vs PF (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

## Población pediátrica

El uso de Flusamix Easyhaler no está recomendado en niños menores de 12 años. No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Flusamix Easyhaler en población joven.

## Uso de medicamentos a base de propionato de fluticasona para el asma durante el embarazo

Se realizó un estudio epidemiológico de cohorte observacional retrospectivo basado en registros electrónicos sanitarios del Reino Unido para evaluar el riesgo de malformaciones congénitas importantes tras la exposición durante el primer trimestre a PF inhalado solo y salmeterol-PF frente a corticoides inhalados que no contenían PF. No se incluyó un placebo comparador en este estudio.

Dentro de la cohorte asma de 5.362 embarazos expuestos a corticoides inhalados en el primer trimestre, se identificaron 131 malformaciones congénitas importantes diagnosticadas; 1.612 (30%) fueron expuestos a PF o salmeterol/PF de los cuales se identificaron 42 diagnósticos de malformaciones congénitas importantes. La odds ratio ajustada de malformaciones congénitas importantes diagnosticadas en 1 año fue 1,1 (IC 95% 0,5 – 2,3) para mujeres expuestas a PF frente a mujeres expuestas a corticosteroides inhalados que no contienen PF con asma moderada y 1,2 (IC 95% 0,7 – 2,0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de malformaciones congénitas importantes después de la exposición en el primer trimestre a PF solo frente a salmeterol/PF. Los riesgos absolutos de malformaciones congénitas importantes 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 malformaciones congénitas importantes por cada 100 embarazos).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### Salmeterol

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

### Propionato de fluticasona

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía entre aproximadamente entre un 5 y un 11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado, en pacientes con asma o EPOC.

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

La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (1.150 mL/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 litros) 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 metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 a un metabolito carboxílico inactivo. Se han hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.

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

### Población pediátrica

El uso de Flusamix Easyhaler no está recomendado en niños menores de 12 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Flusamixc Easyhaler en población joven.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato (contiene proteínas de leche).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

Envasado para la comercialización: 18 meses.

Tras la primera apertura de la bolsa de aluminio: 2 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C.

Proteger de la humedad.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.  
Para su conservación una vez abierto este medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El inhalador de polvo multidosis consiste en siete piezas de plástico y un muelle de acero inoxidable. Los distintos materiales de plástico son: polibutileno tereftalato, polietileno de baja densidad, policarbonato, estireno butadieno, polipropileno. El inhalador está sellado en una bolsa laminada de aluminio y acondicionado con o sin cubierta protectora (polipropileno y elastómero termoplástico) en una caja de cartón.

#### Presentaciones:

1, 2 ó 3 inhaladores que contienen 60 dosis, con o sin cubierta protectora.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

Orion Corporation  
Orionite 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

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

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

Noviembre 2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2018

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

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el prospecto y cartonaje. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet <https://cima.aemps.es/info/83644>.