



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2347

BUENOS AIRES, 12 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012.908-08-7 y agregado N° 1-0047-0000-000866-09-9 Disposición N° 6293/08 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la firma LABORATORIOS PABLO CASSARÁ S.R.L., solicita la rectificación de la Disposición N° 6293/08.

Que mediante la disposición arriba mencionada esta Administración Nacional autorizó nuevas presentaciones de venta, nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada FLUTIVENT AEROMED / FLUTICASONA PROPIONATO - SALMETEROL, autorizada bajo Certificado N° 51.736.

Que en los presentes actuados se presenta la firma recurrente requiriendo la corrección de tal acto dispositivo manifestando que se habría consignado un error en la autorización de rótulos y prospectos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 379 obra el informe de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2347

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquese el anexo de modificaciones de la disposición N° 6293/08 según los datos que figuran en el Anexo de Modificaciones de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al certificado N° 51.736, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 3º.- Anótese, gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-012.908-08-7 y agregado N° 1-0047-0000-000866-09-9

DISPOSICION N°

m.b.

2347

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2347 a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.736, y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PABLO CASSARÁ S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: FLUTIVENT AEROMED / FLUTICASONA PROPIONATO - SALMETEROL

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5906/04.

Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-016.775-03-3.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos:	<u>Disposición N°6293/08</u> : Rótulos fs 60-62, Prospecto fs 99-125, 126-155, 156-185. A desglosar 62, 117 a 125, 146 a 155, 176 a 185.-----	<u>Rótulos y Prospectos</u> : fojas 229 a 378, a desglosar de fojas 255 a 267, 294 a 306, 331 a 342 y 367 a 378.-----

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a
LABORATORIOS PABLO CASSARÁ S.R.L., Certificado de Autorización N° 51.736
Ciudad de Buenos Aires,.....a los días....., del mes de
12 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-012.908-08-7 y agregado N° 1-0047-0000-000866-09-9
DISPOSICION N°

m.b.

2347

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



23471

PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 50 /25

Aerosol uso bronquial con espaciador AEROMED

Agitar antes de usar

Contenido: Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador Bucal y espaciador AEROMED.

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	50	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano	c.s.p. 67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

No exponer a temperatura mayos de 30°C.
No congelar.
No perforar.
El contenido está bajo presión.
No arrojar al incinerador o al fuego.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA



PROYECTO DE RÓTULO

**FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 125 / 25**

Aerosol uso bronquial con espaciador AEROMED

Agitar antes de usar

Contenido: Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador Bucal y espaciador AEROMED.

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	125	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	1,50	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano	c.s.p. 67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

No exponer a temperatura mayos de 30°C.
No congelar.
No perforar.
El contenido está bajo presión.
No arrojar al incinerador o al fuego.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 250 / 25

Aerosol uso bronquial con espaciador AEROMED

Agitar antes de usar

Contenido: Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador Bucal y espaciador AEROMED.

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	250	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	2,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano	c.s.p. 67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

No exponer a temperatura mayos de 30°C.
No congelar.
No perforar.
El contenido está bajo presión.
No arrojar al incinerador o al fuego.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

RL

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
CARHUÉ 1096
C1408CVB - Cdad. de Bs. As.
MINISTERIO DE SALUD



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 50 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 125 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 250 / 25

AEROSOL Uso Bronquial con espaciador AEROMED

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	50	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	0,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	125	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	1,50	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	250	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	2,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada.

Código ATC: R03AK.

347



INDICACIONES:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL está indicado en el tratamiento regular de la obstrucción respiratoria reversible, incluyendo asma en niños y adultos, en donde el empleo de una combinación de un broncodilatador y de un corticosteroide inhalado es apropiada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El Salmeterol protege contra los síntomas, mientras que la Fluticasona Propionato mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de los períodos inter crisis o crisis asmáticas.

Fluticasona Propionato:

La Fluticasona Propionato administrada por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente.

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores beta adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exosítio del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del Salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncoconstricción, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los beta₂-agonistas de corta duración convencionales.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que Salmeterol es un inhibidor poderoso y de larga duración de la liberación en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos como histamina, leucotrienos y prostaglandinas D₂.

En humanos, el Salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alérgeno inhalado; el último persiste durante más de 30 horas después de una dosis única cuando el efecto broncodilatador ha dejado de ser evidente.

La dosificación única con Salmeterol atenúa la hiperrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que el Salmeterol presenta una actividad adicional no broncodilatadora, pero no se tiene claro el significado clínico completo. Este mecanismo es diferente del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

FARMACOCINÉTICA:

No hay evidencia que la administración inhalada conjunta de Fluticasona Propionato y Salmeterol afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente..

• **Absorción:**

Fluticasona Propionato: Su biodisponibilidad oral es menos que el 1% debido a su incompleta absorción y a su metabolismo presistémico en el intestino y en el hígado.

Handwritten initials: JM

Stamp: LIA MARIA CASARÍ S.R.L. with a large handwritten signature over it.



Salmeterol: Los niveles sistémicos son bajos o indetectables después de la inhalación de pequeñas dosis.

• **Distribución:**

Volumen de Distribución:

Fluticasona Propionato: 4,2 l/kg.

• **Unión a Proteínas:**

Fluticasona Propionato: Muy alta (91%).

Salmeterol: Muy alta (96%).

• **Biotransformación:**

Fluticasona Propionato: El clearance total es alto; promedio 1093 ml. / minuto. El metabolito primario es el 17 beta ácido carboxílico derivado de la Fluticasona (vía citocromo P4503A4).

Salmeterol: Metabolizado por hidroxilación.

• **Vida Media:**

Fluticasona Propionato: 7.8 horas.

Salmeterol: 5,5 horas.

• **Tiempo de concentración pico:**

Propionato de Fluticasona: 1 a 2 horas.

Salmeterol: 5 minutos.

• **Concentración pico en plasma:**

Fluticasona Propionato: En rango indetectable hasta 266 pg/ml., después de una dosis de 500 µg. 2 veces al día. Concentración media: 110 pg/ml.

Salmeterol: Concentración media: 167 pg/ml. después de 20 minutos en un programa de dosis crónica.

• **Eliminación:**

Fluticasona Propionato: Renal menos del 5%.

Fecal: el remanente de la dosis.

Salmeterol: Renal: 25%.

Fecal: 60%

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol es sólo para inhalación oral.

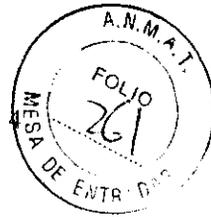
Se deberá informar a los pacientes que este medicamento deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos aún cuando no se presenten síntomas.

El médico deberá reevaluar la dosis regularmente, de forma que la dosis utilizada del medicamento sea la óptima según el grado de severidad de la enfermedad y la mínima que mantenga el control efectivo de los síntomas.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25,



- 2 veces al día o
- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, 2 veces al día o
 - 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, 2 veces al día.

Niños a partir de 4 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25 dos veces al día.

Grupo de pacientes especiales:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos que tienen trastornos renales o hepáticos.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:

El control de la obstrucción respiratoria reversible deberá seguir un programa escalonado, deberá observarse la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

Fluticasona Propionato + Salmeterol en Aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ejemplo Salbutamol). Se deberá aconsejar a los pacientes que tengan a mano su medicamento de rescate en todo momento.

El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por su médico. Se deberá considerar el aumento de la terapia corticosteroidea. Además, cuando la dosis de Fluticasona Propionato + Salmeterol no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá consultar al médico.

Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales, e incluir la administración de antibióticos si se presenta infección.

El tratamiento con este medicamento no deberá suspenderse abruptamente.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, este medicamento deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva, en pacientes con tirototoxicosis.

Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por tal motivo Fluticasona Propionato + Salmeterol, aerosol debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio sanguíneo.

Los efectos sistémicos podrían ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se usan dosis altas durante períodos largos; estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos están: Síndrome de Cushing, característica de tipo Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento infantil y adolescente, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es

L.M. DANIEL...
MESA DE ENTRADA
FOLIO 261

2347



importante que se administre la menor dosis de corticosteroide por inhalación con la que se mantenga un control efectivo.

Algunas personas podrían mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticoesteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad de trastornos en la respuesta suprarrenal, los pacientes que se transfieren de terapia con esteroides orales a la terapia con Fluticasona Propionato inhalado deberán ser tratados con especial cuidado y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical. Después de la introducción de la Fluticasona Propionato inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá recomendar a los pacientes que lleven una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en situaciones de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional.

En contadas ocasiones, la terapia inhalada podría enmascarar las condiciones eosinófilas subyacentes (por ejemplo. Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticoesteroides oral. No se ha establecido una relación causal directa.

Se ha reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Un estudio de interacción con drogas en pacientes sanos, ha demostrado que el Ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P₄₅₀3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la Fluticasona Propionato, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron Fluticasona Propionato y Ritonavir, resultando en efectos corticosteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante de la Fluticasona Propionato y Ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos.

Interacciones:

Los B-Bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones para usarlos.

Debido a que después de una inhalación de este medicamento solo se logra una muy baja concentración en plasma, las interacciones significativas con otros medicamentos son poco previsibles. Se debe tener cuidado con la co-administración de inhibidores fuertes del citocromo P₄₅₀3A4 (por ejemplo: Ketoconazol, Ritonavir), porque es un potencial de incremento sistémico de la exposición a la Fluticasona Propionato. Un aumento de la exposición durante un largo tiempo con un tratamiento concomitante puede resultar en un aumento de la supresión del cortisol.

Embarazo:

Deberá considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto.

No hay información suficiente sobre el uso de Fluticasona Propionato + Salmeterol durante el embarazo en humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales, ya sea con un fármaco o en combinación, revelaron los efectos sobre el feto que se esperarían con niveles excesivos de exposición sistémica a un agonista de los receptores beta-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

Para FDA es Categoría C.

Lactancia:



Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el niño.

No se tiene suficiente experiencia en el empleo de Fluticasona Propionato y Salmeterol durante la lactancia en humanos.

Las concentraciones plasmáticas de Fluticasona Propionato y Salmeterol después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, donde se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche.

No se tienen datos en la leche materna humana.

Uso en Pediatría:

Niños desde 12 años: Ver "Posología".

Niños a partir de 4 años: ver "Posología".

REACCIONES ADVERSAS:

No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.

Fluticasona Propionato: En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Han sido informados raros casos de edema facial y orofaríngeo, síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.

Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse mediante gárgaras con agua después de usar este medicamento.

La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el medicamento.

Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de la disnea después de la dosificación. Esto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado rápido y de corta duración. El uso del aerosol de Fluticasona Propionato + Salmeterol deberá interrumpirse inmediatamente y evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario.

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver Precauciones y Advertencias).

Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Salmeterol: Se han reportado las reacciones secundarias farmacológicas del tratamiento con β -agonistas, como temblores, palpitations subjetivas y dolor de cabeza, pero tienden a ser transitorios y se reducen con la terapia regular.

Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.

Se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo sarpullido, edema y angioedema.

Se ha recibido reportes de irritación orofaríngea.

Se han recibido informes poco frecuentes de calambres musculares.

347



Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se tienen datos de pruebas clínicas sobre la sobredosificación con este medicamento. Sin embargo, a continuación se dan datos sobre la sobredosificación con los dos fármacos.

Los signos y síntomas de sobredosis con Salmeterol son temblor, dolor de cabeza y taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son los agentes cardioselectivos β -bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.

Si se tiene que suspender la terapia con este medicamento debido a una sobredosis del componente β -agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo corticoesteroide apropiada.

La inhalación de dosis de Propionato de Fluticasona mayores a las recomendadas podría causar la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Generalmente esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera en unos pocos días.

Si se utilizan dosis de este medicamento mayores que las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis de insuficiencia adrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas de las características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis de insuficiencia adrenal aguda, incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de este medicamento mayores a las aprobadas.

Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y Modo de Administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648 / 4 658-7777

PRESENTACIÓN:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal y espaciador AEROMED

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal y espaciador AEROMED

Handwritten initials 'H' and 'M'.

Handwritten signature and stamp of 'LAB. ORGANO FARMACÉUTICA S.R.L.' with 'MESA DE ENTRADAS' and 'FOLIO 264'.

2347



FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal y espaciador AEROMED

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.736
Espaciador AEROMED: Certificado N° PM-40-2

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

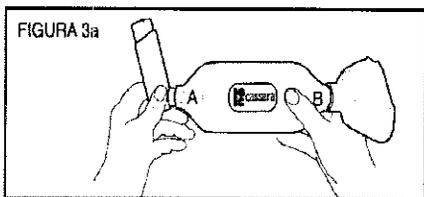
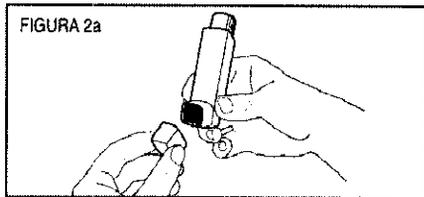
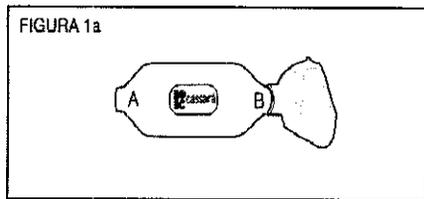
INFORMACIÓN AL PACIENTE

Instrucciones de uso de AEROMED

- 1.- Retire la máscara de la posición original y colóquela al extremo del espaciador marcado con la letra "B" (Ver figura 1a).
- 2.- Quite la tapa del aerosol (Ver figura 2a) y agite fuertemente el aerosol.
- 3.- Con una mano sujete el aerosol y con la otra el espaciador. Una las dos piezas, por el extremo del espaciador marcado con la letra "A" teniendo en cuenta que el aerosol debe pulsarse en forma invertida (Ver Figura 3a).
- 4.- Agite el conjunto de aerosol y espaciador e inmediatamente coloque la máscara en la cara del lactante ó niño. Dispare el aerosol y mantenga el espaciador adosado a la cara durante 5 a 7 respiraciones ó 10 segundos (Ver figura 4a). Si se han indicado dos o más aplicaciones sucesivas, retire de la cara el conjunto de espaciador y aerosol y agítelo bien antes de cada nueva aplicación.

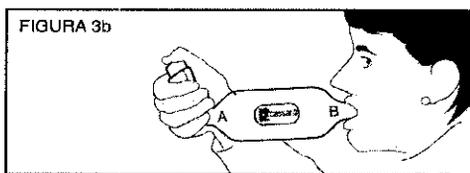
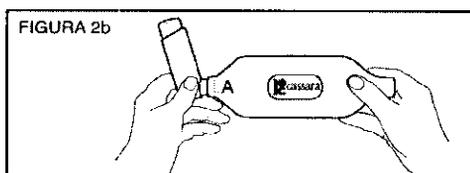
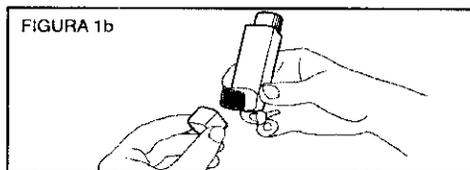
Nota importante: la cantidad y frecuencia de dosis la determina sólo su médico tratante.

IMPRESA...
M...
FARMACÉUTICA



Es conveniente instruir al paciente a inhalar por boca y no por nariz para mejorar la llegada de la medicación a los pulmones.

En el caso que su médico indique uso de **AEROMED** sin máscara, siga las instrucciones anteriores omitiendo el paso 1 (Ver figuras 1b, 2b y 3b)



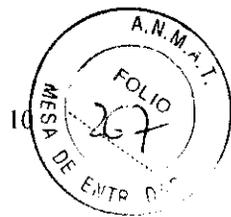
DISPARO DE PRUEBA:

Como en todos los aerosoles de uso médico, es una sabia precaución hacer un disparo de prueba al aire antes de usarlo por primera vez y en cada ocasión en que el aerosol permanezca sin uso durante una semana o más.

AM

LOS FARMACOS DE USO MÉDICO
MAYOR DE 100.000.000
C/ALFONSO GARCÍA SAGU
E. ARCE

20147



HIGIENE DEL ADAPTADOR Y DEL ESPACIADOR:

El adaptador bucal y el dispositivo espaciador deben estar siempre limpios. Lave semanalmente el adaptador bucal con agua tibia y séquelo bien. Para optimizar la eficacia del espaciador **AEROMED** lávelo semanalmente con agua con detergente y déjelo escurrir y secar sin enjuagarlo (Nota: este procedimiento evita que el medicamento se adhiera parcialmente al espaciador durante la inhalación). Con un paño o esponja húmeda limpie bien la boquilla o mascarilla, para evitar contacto entre los labios o la piel de la cara con el detergente.

Handwritten signature or initials.

~~LAB. VASCO FARMACIA S.R.L.
MADRID, ESPAÑA
C/...
...~~



3471

PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 50 /25 mcg/dosis

AEROSOL uso bronquial con espaciador AEROMED Mini

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250 y 300 dosis,
con adaptador bucal y espaciador AEROMED Mini.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	50	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto interno.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.
Temperaturas extremas podrían dañar el dispositivo espaciador.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Handwritten initials/signature.

Handwritten signature and stamp.



2347

PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 125 / 25 mcg/dosis

AEROSOL uso bronquial con espaciador AEROMED Mini

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250 y 300 dosis,
con adaptador bucal y espaciador AEROMED Mini.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	125	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto interno.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.
Temperaturas extremas podrían dañar el dispositivo espaciador.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

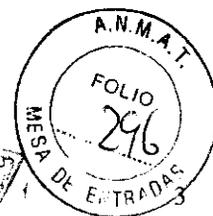
Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Handwritten initials/signature.

Handwritten signature and stamp.



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 250 / 25 mcg /dosis

AEROSOL uso bronquial con espaciador AEROMED Mini

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250 y 300 dosis,
con adaptador bucal y espaciador AEROMED Mini.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	250	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto interno.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.
Temperaturas extremas podrían dañar el dispositivo espaciador.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUTIVENT + AEROMED
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 50 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 125 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 250 / 25

AEROSOL Uso Bronquial con espaciador AEROMED Mini

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	50	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	0,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	125	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	1,50	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	250	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	2,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada.
Código ATC: R03AK.



Handwritten initials or signature in the bottom left corner.

Large handwritten signature or stamp in the bottom right corner.

2347



INDICACIONES:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL está indicado en el tratamiento regular de la obstrucción respiratoria reversible, incluyendo asma en niños y adultos, en donde el empleo de una combinación de un broncodilatador y de un corticosteroide inhalado es apropiada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El Salmeterol protege contra los síntomas, mientras que la Fluticasona Propionato mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de los períodos inter crisis o crisis asmáticas.

Fluticasona Propionato:

La Fluticasona Propionato administrada por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente.

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores beta adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exosítio del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del Salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncoconstricción, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los beta₂-agonistas de corta duración convencionales.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que Salmeterol es un inhibidor poderoso y de larga duración de la liberación en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos como histamina, leucotrienos y prostaglandinas D₂.

En humanos, el Salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alérgeno inhalado; el último persiste durante más de 30 horas después de una dosis única cuando el efecto broncodilatador ha dejado de ser evidente.

La dosificación única con Salmeterol atenúa la hiperrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que el Salmeterol presenta una actividad adicional no broncodilatadora, pero no se tiene claro el significado clínico completo. Este mecanismo es diferente del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

FARMACOCINÉTICA:

No hay evidencia que la administración inhalada conjunta de Fluticasona Propionato y Salmeterol afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente..

• Absorción:

Fluticasona Propionato: Su biodisponibilidad oral es menos que el 1% debido a su incompleta absorción y a su metabolismo presistémico en el intestino y en el hígado.

g 12

[Handwritten signature]



Salmeterol: Los niveles sistémicos son bajos o indetectables después de la inhalación de pequeñas dosis.

- **Distribución:**

Volumen de Distribución:

Fluticasona Propionato: 4,2 l/kg.

- **Unión a Proteínas:**

Fluticasona Propionato: Muy alta (91%).

Salmeterol: Muy alta (96%).

- **Biotransformación:**

Fluticasona Propionato: El clearance total es alto; promedio 1093 ml. / minuto. El metabolito primario es el 17 beta ácido carboxílico derivado de la Fluticasona (vía citocromo P4503A4).

Salmeterol: Metabolizado por hidroxilación.

- **Vida Media:**

Fluticasona Propionato: 7.8 horas.

Salmeterol: 5,5 horas.

- **Tiempo de concentración pico:**

Propionato de Fluticasona: 1 a 2 horas.

Salmeterol: 5 minutos.

- **Concentración pico en plasma:**

Fluticasona Propionato: En rango indetectable hasta 266 pg/ml., después de una dosis de 500 µg. 2 veces al día. Concentración media: 110 pg/ml.

Salmeterol: Concentración media: 167 pg/ml. después de 20 minutos en un programa de dosis crónica.

- **Eliminación:**

Fluticasona Propionato: Renal menos del 5%.

Fecal: el remanente de la dosis.

Salmeterol: Renal: 25%.

Fecal: 60%

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol es sólo para inhalación oral.

Se deberá informar a los pacientes que este medicamento deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos aún cuando no se presenten síntomas.

El médico deberá reevaluar la dosis regularmente, de forma que la dosis utilizada del medicamento sea la óptima según el grado de severidad de la enfermedad y la mínima que mantenga el control efectivo de los síntomas.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25,

Handwritten initials or signature.

Handwritten signature.



23

- 2 veces al día o
- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, 2 veces al día o
 - 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, 2 veces al día.

Niños a partir de 4 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25 dos veces al día.

Grupo de pacientes especiales:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos que tienen trastornos renales o hepáticos.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:

El control de la obstrucción respiratoria reversible deberá seguir un programa escalonado, deberá observarse la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

Fluticasona Propionato + Salmeterol en Aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ejemplo Salbutamol). Se deberá aconsejar a los pacientes que tengan a mano su medicamento de rescate en todo momento.

El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por su médico. Se deberá considerar el aumento de la terapia corticosteroidea. Además, cuando la dosis de Fluticasona Propionato + Salmeterol no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá consultar al médico.

Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales, e incluir la administración de antibióticos si se presenta infección.

El tratamiento con este medicamento no deberá suspenderse abruptamente.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, este medicamento deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva, en pacientes con tirotoxicosis.

Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por tal motivo Fluticasona Propionato + Salmeterol, aerosol debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio sanguíneo.

Los efectos sistémicos podrían ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se usan dosis altas durante períodos largos; estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos están: Síndrome de Cushing, característica de tipo Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento infantil y adolescente, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es

2347



5

importante que se administre la menor dosis de corticosteroide por inhalación con la que se mantenga un control efectivo.

Algunas personas podrían mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticoesteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad de trastornos en la respuesta suprarrenal, los pacientes que se transfieren de terapia con esteroides orales a la terapia con Fluticasona Propionato inhalado deberán ser tratados con especial cuidado y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical. Después de la introducción de la Fluticasona Propionato inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá recomendar a los pacientes que lleven una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en situaciones de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional.

En contadas ocasiones, la terapia inhalada podría enmascarar las condiciones eosinófilas subyacentes (por ejemplo. Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticoesteroides oral. No se ha establecido una relación causal directa.

Se ha reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Un estudio de interacción con drogas en pacientes sanos, ha demostrado que el Ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P₄₅₀3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la Fluticasona Propionato, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron Fluticasona Propionato y Ritonavir, resultando en efectos corticosteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante de la Fluticasona Propionato y Ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos.

Interacciones:

Los B-Bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones para usarlos.

Debido a que después de una inhalación de este medicamento solo se logra una muy baja concentración en plasma, las interacciones significativas con otros medicamentos son poco previsibles. Se debe tener cuidado con la co-administración de inhibidores fuertes del citocromo P₄₅₀3A4 (por ejemplo: Ketoconazol, Ritonavir), porque es un potencial de incremento sistémico de la exposición a la Fluticasona Propionato. Un aumento de la exposición durante un largo tiempo con un tratamiento concomitante puede resultar en un aumento de la supresión del cortisol.

Embarazo:

Deberá considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto.

No hay información suficiente sobre el uso de Fluticasona Propionato + Salmeterol durante el embarazo en humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales, ya sea con un fármaco o en combinación, revelaron los efectos sobre el feto que se esperarían con niveles excesivos de exposición sistémica a un agonista de los receptores beta-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

Para FDA es Categoría C.

Lactancia:

23471



Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el niño.

No se tiene suficiente experiencia en el empleo de Fluticasona Propionato y Salmeterol durante la lactancia en humanos.

Las concentraciones plasmáticas de Fluticasona Propionato y Salmeterol después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, donde se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche.

No se tienen datos en la leche materna humana.

Uso en Pediatría:

Niños desde 12 años: Ver "Posología".

Niños a partir de 4 años: ver "Posología".

REACCIONES ADVERSAS:

No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.

Fluticasona Propionato: En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Han sido informados raros casos de edema facial y orofaríngeo, síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.

Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse mediante gárgaras con agua después de usar este medicamento.

La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el medicamento.

Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de la disnea después de la dosificación. Esto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado rápido y de corta duración. El uso del aerosol de Fluticasona Propionato + Salmeterol deberá interrumpirse inmediatamente y evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario.

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver Precauciones y Advertencias).

Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Salmeterol: Se han reportado las reacciones secundarias farmacológicas del tratamiento con β -agonistas, como temblores, palpaciones subjetivas y dolor de cabeza, pero tienden a ser transitorios y se reducen con la terapia regular.

Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.

Se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo sarpullido, edema y angioedema.

Se ha recibido reportes de irritación orofaríngea.

Se han recibido informes poco frecuentes de calambres musculares.



Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se tienen datos de pruebas clínicas sobre la sobredosificación con este medicamento. Sin embargo, a continuación se dan datos sobre la sobredosificación con los dos fármacos.

Los signos y síntomas de sobredosis con Salmeterol son temblor, dolor de cabeza y taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son los agentes cardioselectivos β -bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.

Si se tiene que suspender la terapia con este medicamento debido a una sobredosis del componente β -agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo corticoesteroide apropiada.

La inhalación de dosis de Propionato de Fluticasona mayores a las recomendadas podría causar la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Generalmente esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera en unos pocos días.

Si se utilizan dosis de este medicamento mayores que las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis de insuficiencia adrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas de las características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis de insuficiencia adrenal aguda, incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de este medicamento mayores a las aprobadas.

Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y Modo de Administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648 / 4 658-7777

PRESENTACIÓN:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal y espaciador AEROMED Mini

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal y espaciador AEROMED Mini

0007



FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal y espaciador AEROMED Mini

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.
Temperaturas extremas podrían dañar el dispositivo espaciador.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.736
Espaciador AEROMED Mini: Certificado N° PM-40-3

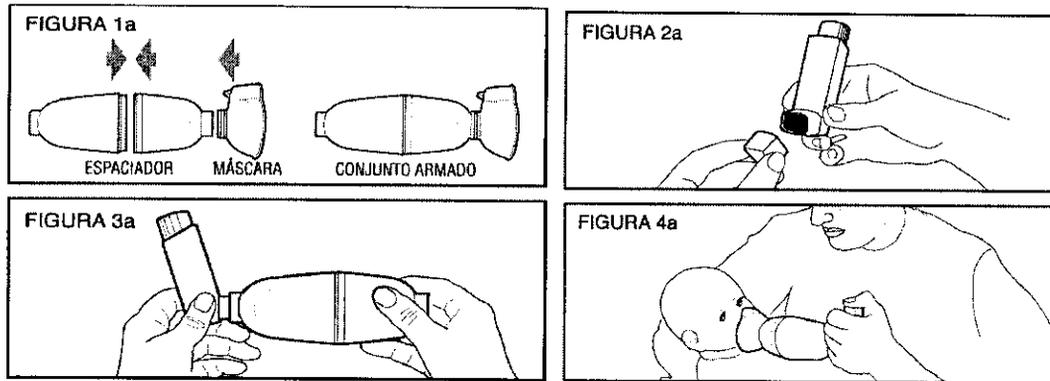
LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

INFORMACIÓN AL PACIENTE

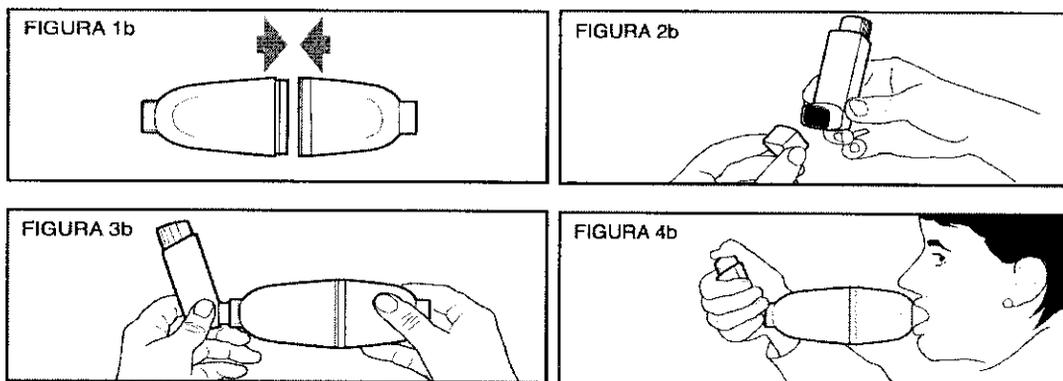
Instrucciones de uso de AEROMED Mini

1. El conjunto de las dos partes del espaciador y la máscara debe quedar armado como se indica en la figura 1a.
2. Quite la tapa del aerosol (ver figura 2a) y agítelo fuertemente.
3. Con una mano sujete el aerosol y con la otra el espaciador. Una las dos piezas por el extremo del espaciador donde encaja perfectamente el aerosol, teniendo en cuenta que el aerosol debe pulsarse en forma invertida (ver Figura 3a).
4. Agíte el conjunto de aerosol y espaciador e inmediatamente coloque la máscara en la cara del lactante o niño. Dispare el aerosol y mantenga el espaciador adosado a la cara durante 5 a 7 respiraciones ó 10 segundos (ver Figura 4a). Si se han indicado dos o más aplicaciones sucesivas, retire de la cara el conjunto de espaciador y aerosol y agítelo bien antes de cada nueva aplicación.



Es conveniente instruir al paciente a inhalar por boca y no por nariz para mejorar la llegada de la medicación a los pulmones.

En el caso que su médico indique uso de **AEROMED, Mini** sin máscara, siga las instrucciones anteriores omitiendo el armado con la máscara. (Ver figuras 1b, 2b, 3b y 4b)



La cantidad y frecuencia de dosis la determina sólo el médico tratante.

DISPARO DE PRUEBA:

Como en todos los aerosoles de uso médico, es una sabia precaución hacer un disparo de prueba al aire antes de usarlo por primera vez y en cada ocasión en que el aerosol permanezca sin uso durante una semana o más.

HIGIENE DEL ADAPTADOR Y DEL ESPACIADOR:

Lave semanalmente el adaptador bucal con agua tibia y séquelo bien.
AEROMED Mini posee un exclusivo diseño desmontable lo que permite un lavado mas eficiente; proceda según la figura 1a.

DM

[Handwritten signature]



Para optimizar la eficacia de la aerocámara lávela semanalmente con agua con detergente y déjela escurrir y secar sin enjuagarla (Nota: este procedimiento evita que el medicamento se adhiera parcialmente al espaciador durante la inhalación).
Con un paño o esponja húmeda limpie bien la boquilla o mascarilla para evitar contacto entre los labios o la piel de la cara con el detergente.

23471



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 50 /25 mcg / dosis

REPUESTO
AEROSOL USO BRONQUIAL

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	50	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
1408 -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

BAE

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARÍA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA
REPRESENTANTE LEGAL

2347



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 125 / 25 mcg / dosis

REPUESTO
AEROSOL USO BRONQUIAL

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	125	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 250 / 25 mcg / dosis

REPUESTO
AEROSOL USO BRONQUIAL

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	250	µg
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

2347



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUTIVENT

FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 50 /25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 125 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 250 / 25

REPUESTO

AEROSOL USO BRONQUIAL

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50 /25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	50	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	0,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	125	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	1,50	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	250	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	2,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

Código ATC: R03AK.

INDICACIONES:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL está indicado en el tratamiento regular de la obstrucción respiratoria reversible, incluyendo asma en niños y adultos, en donde el empleo de una combinación de un broncodilatador y de un corticosteroide inhalado es apropiada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El Salmeterol protege contra los síntomas, mientras que la Fluticasona Propionato mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de los períodos inter crisis o crisis asmáticas.

Fluticasona Propionato:

La Fluticasona Propionato administrada por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente.

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores beta adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exosítio del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del Salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncoconstricción, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los beta₂-agonistas de corta duración convencionales.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que Salmeterol es un inhibidor poderoso y de larga duración de la liberación en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos como histamina, leucotrienos y prostaglandinas D₂.

En humanos, el Salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alérgeno inhalado; el último persiste durante más de 30 horas después de una dosis única cuando el efecto broncodilatador ha dejado de ser evidente.

La dosificación única con Salmeterol atenúa la hiperrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que el Salmeterol presenta una actividad adicional no broncodilatadora, pero no se tiene claro el significado clínico completo. Este mecanismo es diferente del efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides.

FARMACOCINÉTICA:

No hay evidencia que la administración inhalada conjunta de Fluticasona Propionato y Salmeterol afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente..

• **Absorción:**

Fluticasona Propionato: Su biodisponibilidad oral es menos que el 1% debido a su incompleta absorción y a su metabolismo presistémico en el intestino y en el hígado.

Salmeterol: Los niveles sistémicos son bajos o indetectables después de la inhalación de pequeñas dosis.

• **Distribución:**

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA
REPRESENTANTE LEGAL

231

Volumen de Distribución:

Fluticasona Propionato: 4,2 l/kg.

• **Unión a Proteínas:**

Fluticasona Propionato: Muy alta (91%).

Salmeterol: Muy alta (96%).

• **Biotransformación:**

Fluticasona Propionato: El clearance total es alto; promedio 1093 ml. / minuto. El metabolito primario es el 17 beta ácido carboxílico derivado de la Fluticasona (vía citocromo P4503A4).

Salmeterol: Metabolizado por hidroxilación.

• **Vida Media:**

Fluticasona Propionato: 7.8 horas.

Salmeterol: 5,5 horas.

• **Tiempo de concentración pico:**

Propionato de Fluticasona: 1 a 2 horas.

Salmeterol: 5 minutos.

• **Concentración pico en plasma:**

Fluticasona Propionato: En rango indetectable hasta 266 pg/ml., después de una dosis de 500 µg. 2 veces al día. Concentración media: 110 pg/ml.

Salmeterol: Concentración media: 167 pg/ml. después de 20 minutos en un programa de dosis crónica.

• **Eliminación:**

Fluticasona Propionato: Renal menos del 5%.

Fecal: el remanente de la dosis.

Salmeterol: Renal: 25%.

Fecal: 60%

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol es sólo para inhalación oral.

Se deberá informar a los pacientes que este medicamento deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos aún cuando no se presenten síntomas.

El médico deberá reevaluar la dosis regularmente, de forma que la dosis utilizada del medicamento sea la óptima según el grado de severidad de la enfermedad y la mínima que mantenga el control efectivo de los síntomas.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25, 2 veces al día o
- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, 2 veces al día o
- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25,

LAB. PABLO CARRERA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

2 veces al día.

Niños a partir de 4 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25 dos veces al día.

Grupo de pacientes especiales:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos que tienen trastornos renales o hepáticos.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:

El control de la obstrucción respiratoria reversible deberá seguir un programa escalonado, deberá observarse la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

Fluticasona Propionato + Salmeterol en Aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ejemplo Salbutamol). Se deberá aconsejar a los pacientes que tengan a mano su medicamento de rescate en todo momento.

El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por su médico. Se deberá considerar el aumento de la terapia corticosteroidea. Además, cuando la dosis de Fluticasona Propionato + Salmeterol no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá consultar al médico.

Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales, e incluir la administración de antibióticos si se presenta infección.

El tratamiento con este medicamento no deberá suspenderse abruptamente.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, este medicamento deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva, en pacientes con tirotoxicosis.

Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por tal motivo Fluticasona Propionato + Salmeterol, aerosol debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio sanguíneo.

Los efectos sistémicos podrían ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se usan dosis altas durante periodos largos; estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos están: Síndrome de Cushing, característica de tipo Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento infantil y adolescente, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que se administre la menor dosis de corticosteroide por inhalación con la que se mantenga un control efectivo.

Algunas personas podrían mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad de trastornos en la respuesta suprarrenal, los pacientes que se transfieren de terapia con esteroides orales a la terapia con Fluticasona Propionato inhalado deberán ser tratados con especial cuidado y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical. Después de la

[Handwritten signature]

LAB. PABLO CASSARA
MARIA LUZ CASARSA
DIRECTORA TECNICA
REPRESENTANTE LEGAL

2347



introducción de la Fluticasona Propionato inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá recomendar a los pacientes que lleven una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en situaciones de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional.

En contadas ocasiones, la terapia inhalada podría enmascarar las condiciones eosinófilas subyacentes (por ejemplo. Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticoesteroides oral. No se ha establecido una relación causal directa.

Se ha reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Un estudio de interacción con drogas en pacientes sanos, ha demostrado que el Ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P₄₅₀3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la Fluticasona Propionato, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron Fluticasona Propionato y Ritonavir, resultando en efectos corticosteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante de la Fluticasona Propionato y Ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos.

Interacciones:

Los B-Bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones para usarlos.

Debido a que después de una inhalación de este medicamento solo se logra una muy baja concentración en plasma, las interacciones significativas con otros medicamentos son poco previsibles. Se debe tener cuidado con la co-administración de inhibidores fuertes del citocromo P₄₅₀3A4 (por ejemplo: Ketoconazol, Ritonavir), porque es un potencial de incremento sistémico de la exposición a la Fluticasona Propionato. Un aumento de la exposición durante un largo tiempo con un tratamiento concomitante puede resultar en un aumento de la supresión del cortisol.

Embarazo:

Deberá considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto.

No hay información suficiente sobre el uso de Fluticasona Propionato + Salmeterol durante el embarazo en humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales, ya sea con un fármaco o en combinación, revelaron los efectos sobre el feto que se esperarían con niveles excesivos de exposición sistémica a un agonista de los receptores beta-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

Para FDA es Categoría C.

Lactancia:

Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el niño.

No se tiene suficiente experiencia en el empleo de Fluticasona Propionato y Salmeterol durante la lactancia en humanos.

Las concentraciones plasmáticas de Fluticasona Propionato y Salmeterol después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, donde se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche.

No se tienen datos en la leche materna humana.

Uso en Pediatría:

Niños desde 12 años: Ver "Posología".

LAB. PABLO CARRERA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



Niños a partir de 4 años: ver " Posología".

REACCIONES ADVERSAS:

No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.

Fluticasona Propionato: En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Han sido informados raros casos de edema facial y orofaríngeo, síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.

Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse mediante gárgaras con agua después de usar este medicamento.

La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el medicamento.

Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de la disnea después de la dosificación. Esto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado rápido y de corta duración. El uso del aerosol de Fluticasona Propionato + Salmeterol deberá interrumpirse inmediatamente y evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario.

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver Precauciones y Advertencias).

Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Salmeterol: Se han reportado las reacciones secundarias farmacológicas del tratamiento con β -agonistas, como temblores, palpitaciones subjetivas y dolor de cabeza, pero tienden a ser transitorios y se reducen con la terapia regular.

Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.

Se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad , incluyendo sarpullido, edema y angioedema.

Se ha recibido reportes de irritación orofaríngea.

Se han recibido informes poco frecuentes de calambres musculares.

Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se tienen datos de pruebas clínicas sobre la sobredosificación con este medicamento. Sin embargo, a continuación se dan datos sobre la sobredosificación con los dos fármacos.

Los signos y síntomas de sobredosis con Salmeterol son temblor, dolor de cabeza y taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son los agentes cardiosselectivos β -bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.

Si se tiene que suspender la terapia con este medicamento debido a una sobredosis del componente β -agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo corticoesteroide apropiada.

La inhalación de dosis de Propionato de Fluticasona mayores a las recomendadas podría causar la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

Generalmente esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera en unos pocos días.

Si se utilizan dosis de este medicamento mayores que las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis de insuficiencia adrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas de las características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis de insuficiencia adrenal aguda, incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de este medicamento mayores a las aprobadas.

Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y Modo de Administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648 / 4 658-7777

PRESENTACIÓN:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.

El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

IAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE

Antes de utilizar **FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol Repuesto**, lea atentamente las siguientes instrucciones:

1.- Disponga de un adaptador bucal de **FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol Uso Bronquial**



2.- Insértelo en **FLUTIVENT, Aerosol Repuesto**



3.- Quite la tapa del adaptador bucal (ver Figura 1).

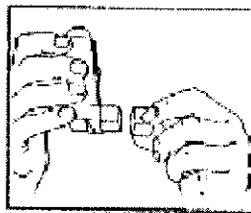


FIGURA 1

4.- Agite el envase. (ver Figura 2).

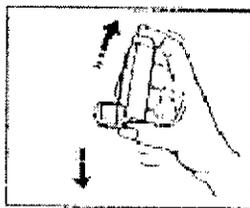


FIGURA 2

[Firma manuscrita]

LAB. PABLO CARRARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

5.- Espirar lo más profundamente posible.

6.- Coloque el extremo libre del adaptador bucal en la boca., apretando los labios alrededor (ver Figura 3). Mantenga el aparato como se indica, no olvidando que el envase debe usarse con la base hacia arriba.



FIGURA 3

7.- Inspirar profunda y lentamente y presionar una vez y con fuerza el fondo del envase inmediatamente al comienzo de la inspiración.

8.- Retener la respiración algunos segundos, después retirar el tubo de la boca y expulsar lentamente el aire.

Este proceso corresponde a la aplicación de una pulsación.

Repetir según indicación médica.

Los niños deben ser ejercitados y ayudados por la madre para un correcto uso del medicamento. El mismo debe ser liberado en el momento exacto de la inspiración profunda. Si el usuario carece de fuerza, debe emplear ambas manos para presionar el envase.

Higiene del adaptador:

El adaptador bucal debe estar siempre limpio.

Lávalo con agua tibia y séquelo bien. Vuelva a colocarlo sobre el envase metálico, con su tapa de protección.

Handwritten signature or initials.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 50 / 25 mcg/ dosis

AEROSOL USO BRONQUIAL
Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250y 300 pulsaciones, con
adaptador bucal.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	50	µg.
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA y
REPRESENTANTE LEGAL

2347



PROYECTO DE RÓTULO

**FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 125 / 25 mcg/ dosis**

AEROSOL USO BRONQUIAL
Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250y 300 pulsaciones, con
adaptador bucal.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	125	µg.
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA



PROYECTO DE RÓTULO

FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL 250 / 25 mcg/ dosis

AEROSOL USO BRONQUIAL
Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: Aerosol de uso bronquial por 60,
120, 150, 200, 250y 300 pulsaciones, con
adaptador bucal.

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Fluticasona Propionato	250	µg.
Salmeterol Hidroxinaftoato	36,3	µg (equiv. a 25 µg. de Salmeterol)
Lecitina	0,75	µg
Tricloromonofluorometano	20	mg
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV-Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARÍA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUTIVENT
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 50 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 125 / 25
FLUTICASONA PROPIONATO / SALMETEROL CASSARÁ 250 / 25

AEROSOL USO BRONQUIAL

Agitar antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	50	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	0,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	125	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	1,50	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250 / 25

Cada pulsación contiene:

Fluticasona Propionato	250	mcg.
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25	mcg.
Lecitina	2,75	mcg.
Tricloromonofluorometano	20	mg.
Diclorodifluorometano c.s.p.	67	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada.
Código ATC: R03AK.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA +
REPRESENTANTE LEGAL

2347



INDICACIONES:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL está indicado en el tratamiento regular de la obstrucción respiratoria reversible, incluyendo asma en niños y adultos, en donde el empleo de una combinación de un broncodilatador y de un corticosteroide inhalado es apropiada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El Salmeterol protege contra los síntomas, mientras que la Fluticasona Propionato mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de los períodos inter crisis o crisis asmáticas.

Fluticasona Propionato:

La Fluticasona Propionato administrada por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente.

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores beta adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exosítio del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del Salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncoconstricción, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los beta₂-agonistas de corta duración convencionales.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que Salmeterol es un inhibidor poderoso y de larga duración de la liberación en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos como histamina, leucotrienos y prostaglandinas D₂

En humanos, el Salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alérgeno inhalado; el último persiste durante más de 30 horas después de una dosis única cuando el efecto broncodilatador ha dejado de ser evidente.

La dosificación única con Salmeterol atenúa la hiperrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que el Salmeterol presenta una actividad adicional no broncodilatadora, pero no se tiene claro el significado clínico completo. Este mecanismo es diferente del efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides.

FARMACOCINÉTICA:

No hay evidencia que la administración inhalada conjunta de Fluticasona Propionato y Salmeterol afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente..

• **Absorción:**

Fluticasona Propionato: Su biodisponibilidad oral es menos que el 1% debido a su incompleta absorción y a su metabolismo presistémico en el intestino y en el hígado.

Handwritten initials: LPS

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

Salmeterol: Los niveles sistémicos son bajos o indetectables después de la inhalación de pequeñas dosis.

• **Distribución:**

Volumen de Distribución:

Fluticasona Propionato: 4,2 l/kg.

• **Unión a Proteínas:**

Fluticasona Propionato: Muy alta (91%).

Salmeterol: Muy alta (96%).

• **Biotransformación:**

Fluticasona Propionato: El clearance total es alto; promedio 1093 ml. / minuto. El metabolito primario es el 17 beta ácido carboxílico derivado de la Fluticasona (vía citocromo P4503A4).

Salmeterol: Metabolizado por hidroxilación.

• **Vida Media:**

Fluticasona Propionato: 7.8 horas.

Salmeterol: 5,5 horas.

• **Tiempo de concentración pico:**

Propionato de Fluticasona: 1 a 2 horas.

Salmeterol: 5 minutos.

• **Concentración pico en plasma:**

Fluticasona Propionato: En rango indetectable hasta 266 pg/ml., después de una dosis de 500 µg. 2 veces al día. Concentración media: 110 pg/ml.

Salmeterol: Concentración media: 167 pg/ml. después de 20 minutos en un programa de dosis crónica.

• **Eliminación:**

Fluticasona Propionato: Renal menos del 5%.

Fecal: el remanente de la dosis.

Salmeterol: Renal: 25%.

Fecal: 60%

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol es sólo para inhalación oral.

Se deberá informar a los pacientes que este medicamento deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos aún cuando no se presenten síntomas.

El médico deberá reevaluar la dosis regularmente, de forma que la dosis utilizada del medicamento sea la óptima según el grado de severidad de la enfermedad y la mínima que mantenga el control efectivo de los síntomas.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25,

Yes

LAB. PABLO CARRARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

- 2 veces al día o
- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, 2 veces al día o
- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, 2 veces al día.

Niños a partir de 4 años:

- 2 inhalaciones de FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25 dos veces al día.

Grupo de pacientes especiales:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos que tienen trastornos renales o hepáticos.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:

El control de la obstrucción respiratoria reversible deberá seguir un programa escalonado, deberá observarse la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

Fluticasona Propionato + Salmeterol en Aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ejemplo Salbutamol). Se deberá aconsejar a los pacientes que tengan a mano su medicamento de rescate en todo momento.

El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por su médico. Se deberá considerar el aumento de la terapia corticosteroidea. Además, cuando la dosis de Fluticasona Propionato + Salmeterol no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá consultar al médico.

Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales, e incluir la administración de antibióticos si se presenta infección.

El tratamiento con este medicamento no deberá suspenderse abruptamente.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, este medicamento deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva, en pacientes con tirotoxicosis.

Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por tal motivo Fluticasona Propionato + Salmeterol, aerosol debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio sanguíneo.

Los efectos sistémicos podrían ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se usan dosis altas durante períodos largos; estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos están: Síndrome de Cushing, característica de tipo Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento infantil y adolescente, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es

[Handwritten signature]

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

importante que se administre la menor dosis de corticoesteroide por inhalación con la que se mantenga un control efectivo.

Algunas personas podrían mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticoesteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad de trastornos en la respuesta suprarrenal, los pacientes que se transfieren de terapia con esteroides orales a la terapia con Fluticasona Propionato inhalado deberán ser tratados con especial cuidado y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical. Después de la introducción de la Fluticasona Propionato inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá recomendar a los pacientes que lleven una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en situaciones de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional.

En contadas ocasiones, la terapia inhalada podría enmascarar las condiciones eosinófilas subyacentes (por ejemplo. Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticoesteroidea oral. No se ha establecido una relación causal directa.

Se ha reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Un estudio de interacción con drogas en pacientes sanos, ha demostrado que el Ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P₄₅₀3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la Fluticasona Propionato, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron Fluticasona Propionato y Ritonavir, resultando en efectos corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante de la Fluticasona Propionato y Ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticoesteroides sistémicos.

Interacciones:

Los B-Bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones para usarlos.

Debido a que después de una inhalación de este medicamento solo se logra una muy baja concentración en plasma, las interacciones significativas con otros medicamentos son poco previsibles. Se debe tener cuidado con la co-administración de inhibidores fuertes del citocromo P₄₅₀3A4 (por ejemplo: Ketoconazol, Ritonavir), porque es un potencial de incremento sistémico de la exposición a la Fluticasona Propionato. Un aumento de la exposición durante un largo tiempo con un tratamiento concomitante puede resultar en un aumento de la supresión del cortisol.

Embarazo:

Deberá considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto.

No hay información suficiente sobre el uso de Fluticasona Propionato + Salmeterol durante el embarazo en humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales, ya sea con un fármaco o en combinación, revelaron los efectos sobre el feto que se esperarían con niveles excesivos de exposición sistémica a un agonista de los receptores beta-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

Para FDA es Categoría C.

Lactancia:

[Handwritten signature]

LAB. PABLO CASARÁ S.R.L.
MARIA LUX CASARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el niño.

No se tiene suficiente experiencia en el empleo de Fluticasona Propionato y Salmeterol durante la lactancia en humanos.

Las concentraciones plasmáticas de Fluticasona Propionato y Salmeterol después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, donde se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche.

No se tienen datos en la leche materna humana.

Uso en Pediatría:

Niños desde 12 años: Ver "Posología".

Niños a partir de 4 años: ver " Posología".

REACCIONES ADVERSAS:

No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.

Fluticasona Propionato: En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Han sido informados raros casos de edema facial y orofaríngeo, síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.

Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse mediante gárgaras con agua después de usar este medicamento.

La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el medicamento.

Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de la disnea después de la dosificación. Esto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado rápido y de corta duración. El uso del aerosol de Fluticasona Propionato + Salmeterol deberá interrumpirse inmediatamente y evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario.

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver Precauciones y Advertencias).

Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

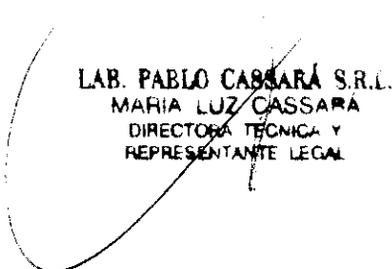
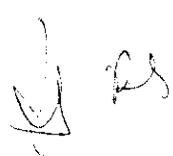
Salmeterol: Se han reportado las reacciones secundarias farmacológicas del tratamiento con β -agonistas, como temblores, palpaciones subjetivas y dolor de cabeza, pero tienden a ser transitorios y se reducen con la terapia regular.

Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.

Se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad , incluyendo sarpullido, edema y angioedema.

Se ha recibido reportes de irritación orofaríngea.

Se han recibido informes poco frecuentes de calambres musculares.



LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se tienen datos de pruebas clínicas sobre la sobredosificación con este medicamento. Sin embargo, a continuación se dan datos sobre la sobredosificación con los dos fármacos.

Los signos y síntomas de sobredosis con Salmeterol son temblor, dolor de cabeza y taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son los agentes cardioselectivos β -bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.

Si se tiene que suspender la terapia con este medicamento debido a una sobredosis del componente β -agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo corticoesteroide apropiada.

La inhalación de dosis de Propionato de Fluticasona mayores a las recomendadas podría causar la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Generalmente esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera en unos pocos días.

Si se utilizan dosis de este medicamento mayores que las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis de insuficiencia adrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas de las características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis de insuficiencia adrenal aguda, incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de este medicamento mayores a las aprobadas.

Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y Modo de Administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648 / 4 658-7777

PRESENTACIÓN:

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 50/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 125/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal.

FLUTIVENT / FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL 250/25, Aerosol de Uso Bronquial por 60, 120, 150, 200, 250 y 300 pulsaciones con adaptador bucal.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 30°C. No congelar. No exponer al sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.736

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB -Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE

Antes de utilizar **FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol**
Uso Bronquial, leer atentamente las siguientes Instrucciones:

1. Quite la tapa del adaptador bucal del aerosol
(Ver Figura 1).

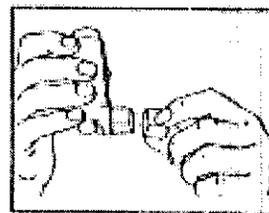


FIGURA 1

- 2.- Agite fuertemente el aerosol
(Ver Figura 2).

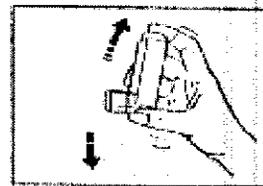


FIGURA 2

- 3.- Coloque el extremo libre del adaptador bucal en la boca, apretando los labios alrededor
(Ver Figura 3).
Mantenga el aparato como se indica, no olvidando que el envase debe usarse con la base hacia arriba.



FIGURA 3

[Firma manuscrita]

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

2347



4.- Presione hasta liberar una pulsación de **FLUTIVENT /FLUTICASONA PROPIONATO + SALMETEROL, Aerosol** aspirando profundamente al mismo tiempo.

Repetir según indicación médica.

Los niños deben ser ejercitados y ayudados por la madre para un correcto uso del medicamento. Debe ser liberado en el momento exacto de la inspiración profunda. Si carecen de fuerza, deben emplear las dos manos para presionar el envase.

Disparo de Prueba:

Como en todos los aerosoles de uso médico, es una sabia precaución hacer un disparo de prueba al aire antes de usarlo por primera vez y en cada ocasión en que el aerosol permanezca sin uso durante una semana o más.

Higiene del adaptador bucal:

El adaptador bucal debe estar siempre limpios. Lávelo con agua tibia y séquelo bien. Vuelva a colocarlo sobre el envase metálico.

Handwritten signature or initials in the bottom left corner.

Handwritten signature and official stamp in the bottom right corner. The stamp text reads: LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L., MARIA LUZ CASSARÁ, DIRECTORA TÉCNICA Y REPRESENTANTE LEGAL.