"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 7219

BUENOS AIRES, 19 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015877-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEUMOTIDE AEROSOL / SALMETEROL - FLUTICASONA PROPIONATO, Forma farmacéutica y concentración: AEROSOL, 25 mcg - 50 mcg; 25 mcg - 125 mcg; 25 mcg - 250 mcg, aprobada por Certificado Nº 49.210.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 93 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEUMOTIDE AEROSOL / SALMETEROL - FLUTICASONA PROPIONATO, Forma farmacéutica y concentración: AEROSOL 25 mcg - 50 mcg; 25 mcg - 125 mcg; 25 mcg - 250 mcg, aprobada por Certificado Nº 49.210 y Disposición Nº 6135/00, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 26 a 58.

DISPOSICIÓN Nº 7219

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6135/00 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 36, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.210 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, 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 Nº 1-0047-0000-015877-11-9

DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc 7219

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7219 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.210 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEUMOTIDE AEROSOL / SALMETEROL – FLUTICASONA PROPIONATO, Forma farmacéutica y concentración: AEROSOL 25 mcg – 50 mcg; 25 mcg – 125 mcg; 25 mcg – 250 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6135/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007195-99-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0409/11.-	Prospectos de fs. 26 a 58, corresponde desglosar de fs. 26 a 36.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., Titular del Certificado de

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Autorización Nº 49.210 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ...19 OCT 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-015877-11-9

DISPOSICIÓN Nº

nc 7219

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9. PROYECTO DE PROSPECTO

NEUMOTIDE
FLUTICASONA PROPIONATO
SALMETEROL
Aerosol

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada dosis contiene:	50/25	125/25	250/25
Salmeterol base micronizado (como hidroxinaftoato)	25,00 mcg	25,00 mcg	25,00 mcg
Fluticasona propionato (micronizado)	50,00 mcg	125,00 mcg	250,00 mcg
Ácido oleico	0,003 mg	0,003 mg	0,003 mg
Etanol absoluto	1,500 mg	1,500 mg	1,500 mg
Propelente HFA 134a	58,411 mg	58,336 mg	58,211 mg

Acción terapéutica
Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada. (Código ATC: R03AK06).

Indicaciones
NEUMOTIDE aerosol 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.
Podría incluir:
- Pacientes bajo dosis efectivas de mantenimiento de β-agonistas de larga duración y corticosteroides inhalados.
- Pacientes que presentan síntomas bajo la terapia actual con corticosteroides inhalados.
- Pacientes bajo terapia regular con broncodilatadores que requieren corticosteroides inhalados.

Acción farmacológica
Estudios clínicos con salmeterol:
Asma:
Un extenso estudio estadounidense (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) comparó la seguridad de salmeterol o placebo sumado a la terapia habitual. No existieron diferencias significativas en el criterio de evaluación primario de los números combinados de muertes relacionadas a trastornos respiratorios y experiencias relacionadas con riesgo de vida a causa de trastornos respiratorios. El estudio mostró un aumento significativo en muertes relacionadas a asma en pacientes que recibían salmeterol (13 muertes de 13.176 pacientes tratados por 28 semanas con salmeterol versus 3 muertes de 13.179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concurrente de corticosteroides inhalados. Sin embargo, el análisis post-hoc mostró que no existían diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para muertes relacionadas a asma para aquellos pacientes que utilizan esteroides inhalados de base (4/6.127 con salmeterol versus 3/6.138 con placebo). El número de muertes

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.
María Victoria Lafague
Co-Directora Técnica / MP 155?
APODERADA

relacionadas a asma en los grupos que no utilizaron esteroides inhalados fue de 9/7.049 con salmeterol versus 0/7.041 con placebo. Más aún, un meta-análisis de 42 estudios clínicos que involucraron 8.030 pacientes con salmeterol/propionato de fluticasona y 7.925 pacientes con propionato de fluticasona no mostró una diferencia estadística entre salmeterol/propionato de fluticasona y propionato de fluticasona en cuanto a eventos respiratorios serios relacionados u hospitalizaciones relacionadas a asma.

Eficacia Clínica:

Asma:

Un estudio de 12 meses de duración (Gaining Optimal Asthma Control, estudio GOAL), investigó la eficacia y la seguridad de salmeterol/propionato de fluticasona comparado con esteroides inhalatorios solos en 3.416 pacientes asmáticos. Se definieron varios grados del control del asma como parámetros. La dosis se incrementó cada 12 semanas hasta alcanzar el "Control total del asma" o alcanzar la máxima dosis posible de la medicación en estudio.

Se consideró que un paciente obtuvo un "Buen control del asma"* o un "Control total del asma"** si los siguientes criterios se alcanzaban por lo menos 7 de 8 semanas consecutivas de tratamiento. El estudio mostró:

- 71% de los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona alcanzaron un "Buen control del asma", comparado con el 59% de pacientes tratados solamente con esteroides inhalatorios.
- 41% de los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona alcanzaron un "Control total del asma", comparado con el 28% de pacientes tratados solamente con esteroides inhalatorios.

"Buen control del asma" y "Control total del asma" se observaron antes con salmeterol/propionato de fluticasona que con esteroides inhalatorios solos, y con una dosis menor de corticosteroide.

El estudio GOAL también mostró:

- El índice de exacerbaciones en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona fue un 29% menor comparado con el grupo tratado solamente con corticosteroides inhalatorios.
- El tratamiento con el objetivo "Control total del asma" o "Buen control del asma", condujo a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. El 61% de los pacientes informaron poco o ningún deterioro de la calidad de vida, luego del tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona, mientras que esto sólo se aplica al 8% de los pacientes al principio del estudio. La calidad de vida se determinó por un cuestionario específico para asma.

*"Buen control del asma": Síntomas ocasionales o uso ocasional de medicación de rescate u ocasionalmente un valor de pico flujo por debajo del 80% del predictivo, pero sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.

**"Control total del asma": Ningún síntoma, ningún uso de medicación de rescate, todos los valores de pico flujo por encima del 80% del predictivo, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.

Dos estudios adicionales demostraron que, comparado con los pacientes que recibieron solamente esteroides inhalados, los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona lograron una mejoría en la función pulmonar, tuvieron más días libres de síntomas de asma y necesitaron menos medicación de rescate, aunque la dosis de corticosteroide fue un 60% menor en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona que en el grupo de comparación. El control de los parámetros inflamatorios (medidos en biopsias y lavado bronquial) se mantuvo en ambos grupos.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
APODERADA

Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona mejoró significativamente los síntomas de asma, la función pulmonar y redujo significativamente el uso de medicación de rescate, comparado con los componentes individuales o placebo. Los resultados del estudio GOAL demostraron que estas mejorías con salmeterol/propionato de fluticasona pueden mantenerse por lo menos durante 12 meses.
Salmeterol y propionato de fluticasona, tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, mientras que el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de la condición.
Salmeterol/propionato de fluticasona pueden ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo terapia concurrente con β-agonistas y terapia corticosteroidea inhalada.
A continuación se discuten los mecanismos de acción respectivos de cada uno de los fármacos:

Salmeterol
Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores β-adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exo-sitio del receptor.
Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncodilatación, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los β_2-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 prostaglandina D_2.
En humanos, el salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alergeno 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 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.

Propionato de fluticasona
El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, que produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente.
Generalmente, el rendimiento diario de las hormonas adrenocorticales permanece dentro de la gama normal durante el tratamiento crónico con propionato de fluticasona inhalado, aún a la dosis más alta recomendada en niños y adultos. Después de la transferencia de otros esteroides inhalados, el rendimiento diario mejora gradualmente a pesar del uso intermitente pasado y presente de esteroides orales, demostrando así el regreso a la función suprarrenal normal con el propionato de fluticasona inhalado. La reserva suprarrenal también continúa siendo normal durante el tratamiento crónico, determinada mediante un aumento normal durante una prueba de estímulo. Sin embargo, cualquier trastorno residual de la reserva suprarrenal a causa del tratamiento previo podría persistir durante un tiempo considerable y esto deberá recordarse.

Farmacocinética
En animales o humanos, no se tiene evidencia de que la administración inhalada conjunta de salmeterol y propionato de fluticasona afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente.

Laboratorios Phoenix S.A.
Co-Directora Técnica
APODERADA

En un estudio cruzado de interacción de drogas en 15 sujetos sanos, controlado con placebo, la coadministración de salmeterol (50 mcg inhalado dos veces al día) y el inhibidor del CYP3A4 ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) por 7 días resultó en un aumento significativo de la exposición plasmática de salmeterol (1,4 veces la $C_{máx}$ y 15 veces el ABC – Área bajo la curva -). No hubo aumento en la acumulación de salmeterol con dosis repetidas. Se discontinuó el tratamiento con salmeterol y ketoconazol administrado concomitantemente en tres sujetos, debido a la prolongación del intervalo QTc o a las palpitaciones con taquicardia sinusal. En los restantes 12 sujetos, la coadministración de salmeterol y ketoconazol no resultó en un efecto clínicamente significativo en el ritmo cardíaco, potasio sanguíneo o duración del intervalo QTc (Ver **Advertencias y precauciones** - ***Interacciones***).

Salmeterol
El salmeterol actúa localmente en los pulmones, por lo que los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, sólo se cuenta con datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol debido a las dificultades técnicas de analizar el fármaco en plasma debido a las bajas concentraciones plasmáticas en las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/ml o menos) alcanzadas durante la dosificación inhalada. Después de la dosificación regular con hidroxinaftoato de salmeterol, puede detectarse el ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 ng/ml. Estas concentraciones llegan a ser 1.000 veces más bajas que los niveles en el estado estable observadas en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos perjudiciales después de la dosificación regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción respiratoria.

Propionato de fluticasona
La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona ha sido estimada para cada dispositivo de inhalación disponible, a partir de la información de estudios farmacocinéticos de la vía endovenosa e inhalada y por comparaciones entre ellos. En sujetos adultos sanos la biodisponibilidad absoluta ha sido estimada para propionato de fluticasona diskus (7,8%), propionato de fluticasona diskhaler (9,0%), propionato de fluticasona aerosol (10,9%), salmeterol/propionato de fluticasona aerosol (5,3%) y salmeterol/propionato de fluticasona diskus (5,5%), respectivamente. La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada podría tragarse, pero contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad acuosa y metabolismo presistémico, lo que causa una disponibilidad oral de menos del 1%. Existe un aumento lineal en la exposición sistémica al aumentar la dosis inhalada.
La eliminación del propionato de fluticasona está caracterizada por un clearance plasmático elevado (1.150 ml/min), un alto volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 300 l) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a las proteínas del plasma es moderadamente alta (91%). El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, mediante la enzima de citocromo P_{450}, CYP3A4.
La eliminación renal del propionato de fluticasona es despreciable (0,2%) y menos del 5% es como el metabolito. Deberá tenerse cuidado al coadministrarse con inhibidores conocidos de CYP3A4, ya que podría aumentarse la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Posología y forma de administración
NEUMOTIDE aerosol es sólo para inhalación oral.
Se deberá informar a los pacientes que NEUMOTIDE aerosol deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos, aún cuando no se presenten síntomas.

Phoenix S.A.I.C.F.
Larrague
Técnica / Mat. 15571
APODERADA

PHOENIX

Un médico deberá reevaluar regularmente a los pacientes, de forma que la acción de NEUMOTIDE continúe siendo la óptima y sólo se modifique bajo orientación médica.
La dosis deberá titularse de manera que se use la dosis mínima con la que se mantenga el control efectivo de los síntomas.
Donde el control de los síntomas es mantenido con NEUMOTIDE dos veces por día, la titulación a la dosis efectiva más baja podría incluir una toma diaria de NEUMOTIDE.
Los pacientes deberán recibir la formulación de NEUMOTIDE que contiene la dosis apropiada de propionato de fluticasona para el grado de severidad de la enfermedad.

Si el asma está insuficientemente controlado con corticosteroides inhalatorios en monoterapia, el cambio de tratamiento a NEUMOTIDE en dosis terapéuticamente equivalentes a las dosis de corticosteroide, puede conducir a una mejoría en el control del asma. Para pacientes en los cuales el asma está bien controlado con corticosteroides inhalatorios, el cambio de tratamiento a NEUMOTIDE posibilita la reducción de la dosis del corticosteroide mientras se mantiene el mismo control del asma.

Dosis recomendadas:
Adultos y adolescentes desde 12 años:
Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día,
o
dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día,
o
dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día.

Niños a partir de 4 años:
Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día.
No se tienen datos sobre el empleo de NEUMOTIDE en niños menores de 4 años.

Grupos de pacientes especiales
No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos con trastornos renales o hepáticos.

Contraindicaciones
NEUMOTIDE está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias
Normalmente, 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.
Salmeterol/propionato de fluticasona aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ej.: 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 un médico. Se deberá considerar el aumento en la terapia corticosteroidea.
Además, cuando la dosis de salmeterol/propionato de fluticasona no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá ser revisado por el médico.

Laboratorios Phoenix S.
Co-Director Técnico
APODERADO

PHOENIX

Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales, e incluir la administración de antibióticos si presenta infección.
El tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona no deberá suspenderse abruptamente.
Hubo un incremento en el reporte de neumonía en estudios de pacientes con EPOC que recibían salmeterol/propionato de fluticasona (Ver **Reacciones adversas**). Los médicos deben estar en alerta del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.
Como con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, deberá administrarse salmeterol/propionato de fluticasona con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva.
Salmeterol/propionato de fluticasona deberá administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis.
Efectos cardiovasculares, como incrementos de la presión sanguínea sistólica y de la frecuencia cardíaca, pueden ocasionalmente ser observados con todas las drogas simpaticomiméticas, especialmente a dosis mayores que las terapéuticas. Por esta razón, salmeterol/propionato de fluticasona debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente.
Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por lo tanto, salmeterol/propionato de fluticasona 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 orales. Entre los posibles efectos sistémicos están: Síndrome de Cushing, características 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 titule la dosis del corticosteroide inhalado a la menor dosis en la que se mantiene un control efectivo.
La posibilidad de un deterioro en la respuesta adrenal debería ser siempre tenida en cuenta en aquellas situaciones tanto de emergencia como programadas que puedan producir stress y, en dichos casos, debería ser considerado un tratamiento corticosteroide apropiado (Ver **Sobredosificación**).
Se recomienda que se revise regularmente la altura de los niños que reciban tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.
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 la terapia con esteroides orales a la terapia con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical.
Después de la introducción del propionato de fluticasona inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá alentar a los pacientes a llevar una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en épocas de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional.
En contadas ocasiones, la terapia inhalada podría enmascarar las condiciones eosinofílicas subyacentes (por ej.: Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticosteroidea oral. No se ha establecido una relación causal directa.
Se han reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática (Ver **Reacciones adversas**) y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

Durante el uso poscomercialización, se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante del propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroideos sistémicos. (Ver ***Interacciones***).
La información proveniente del extenso estudio estadounidense (SMART) que compara la seguridad de salmeterol (un componente de NEUMOTIDE) o placebo sumado a la terapia habitual mostró un aumento significativo de muertes relacionadas a asma en pacientes que recibieron salmeterol. La información de este estudio sugiere que los pacientes afro-americanos pueden estar en mayor riesgo de eventos respiratorios serios relacionados o de muerte cuando utilizan salmeterol comparado con placebo. Se desconoce si esto se debe a la farmacogenética o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados modifica el riesgo de muerte relacionada a asma (Ver Estudios clínicos con salmeterol).
En un estudio de interacción de drogas se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico aumenta la exposición a salmeterol. Esto puede conducir a la prolongación del intervalo QTc. Debe tenerse precaución cuando inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol) se coadministran con salmeterol (Ver ***Interacciones* y *Farmacocinética***).

Interacciones:
Los β-bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones imperiosas para usarlos.

En circunstancias normales, luego de la administración inhalatoria, se alcanzan concentraciones muy bajas de propionato de fluticasona, debido al mayoritario metabolismo de primer paso y al elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P_{450} 3A4 en el intestino e hígado. Debido a esto, es poco probable que se produzcan interacciones con significancia clínica mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio de interacción de la droga en sujetos sanos ha mostrado que el ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P_{450} 3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Durante el uso post-comercialización, se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona de forma intranasal o inhalada y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante del propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroideos sistémicos.
Estudios han demostrado que otros inhibidores del citocromo P_{450} 3A4 producen de manera insignificante (eritromicina) y leve (ketoconazol) incrementos en la exposición sistémica al propionato de fluticasona sin reducciones notables en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, es aconsejable tener precaución cuando se administra conjuntamente inhibidores potentes del citocromo P_{450} 3A4 (por ej.: ketoconazol), debido al posible incremento de la exposición sistémica al propionato de fluticasona.
La coadministración de ketoconazol y salmeterol resultó en un aumento en la exposición del salmeterol plasmático (1,4 veces la $C_{máx}$ y 15 veces el ABC) y esto puede producir una prolongación del intervalo QTc (Ver **Precauciones y advertencias y *Farmacocinética***).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.
María Victoria Larragu...
Co-Directora Técnica / MP ...
APODERADA

***Embarazo*:**
Sólo 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 se tiene la suficiente experiencia en el empleo de hidroxinaftoato de salmeterol y propionato de fluticasona 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 β-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

***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 la suficiente experiencia en el empleo de hidroxinaftoato de salmeterol y propionato de fluticasona durante la lactancia en humanos.
Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y propionato de fluticasona 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.

Reacciones adversas
Podrían esperarse el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con salmeterol y/o propionato de fluticasona.
No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.
A continuación se dan las reacciones adversas que se han asociado con salmeterol o propionato de fluticasona.

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 transitorias y se reducen con la terapia regular.
Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.
Muy raramente se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo sarpullido, edema y angioedema. Broncoespasmo y shock anafiláctico han sido reportados muy raramente. Ha habido reportes poco comunes de rash.
Ha habido reportes de irritación orofaríngea.
Se han recibido informes frecuentes de calambres musculares.
Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Propionato de fluticasona
En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta.
Ha habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, ha habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.
Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse mediante un enjuague con agua después de usar el aerosol de salmeterol/propionato de fluticasona.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Arrague
Co-Directora Técnica M.P. 155
APODERADA

PHOENIX

La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el aerosol de salmeterol/propionato de fluticasona.
Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradojal 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 salmeterol/propionato de fluticasona deberá interrumpirse inmediatamente, evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario.
Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo 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).

Pruebas clínicas con salmeterol/propionato de fluticasona:
Ha habido informes poco comunes de contusiones.
Se han reportado comúnmente los siguientes efectos indeseables:
Ronquera/disfonía, irritación de la garganta, dolor de cabeza, candidiasis en la boca y garganta y palpitaciones. Neumonía (en pacientes que padecen EPOC).

Etapa post-comercialización con salmeterol/propionato de fluticasona:
Se han reportado, en forma poco común, reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, ha habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.
Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).
También se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Sobredosificación
La información disponible referente a la sobredosificación con salmeterol y/o propionato de fluticasona se detallan a continuación:
Los síntomas y signos esperados por sobredosis con salmeterol son aquellos típicos del exceso de estimulación β_2-adrenérgica, incluyendo temblor, dolor de cabeza, taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son agentes cardioselectivos β-bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.
Si se tiene que suspender la terapia con salmeterol/propionato de fluticasona debido a una sobredosis del componente β-agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo corticosteroide apropiada.
La inhalación aguda del propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera usualmente dentro de los pocos días.
Si se utilizan dosis de salmeterol/propionato de fluticasona mayores a las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis de insuficiencia adrenal aguda, principalmente ocurridas en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas características observadas han incluido hipoglucemia asociada con

Laboratorios Phoenix
María Virginia [illegible]
Co-Directora Técnica
APODERADA

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 salmeterol/propionato de fluticasona 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 forma 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) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentación
NEUMOTIDE aerosol se presenta en envases por 120 dosis.

Conservación
A una temperatura inferior a los 30°C. Proteger de la luz directa del sol. No congelar.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Instrucciones de uso del aerosol

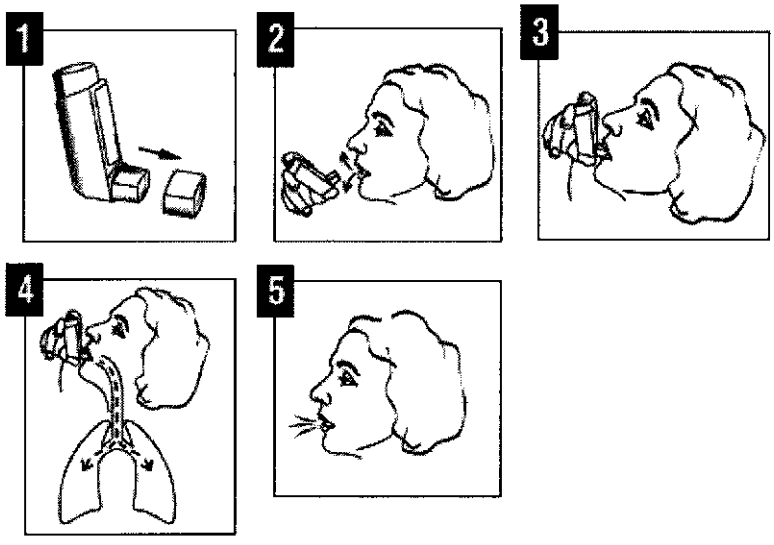
1. Retire la tapa protectora del extremo bucal presionando suavemente de ambos lados de la misma. Verifique que el interior y exterior del extremo bucal esté limpio y no contenga objetos extraños. Ver figura 1.
2. Agite enérgicamente el inhalador para asegurar que cualquier objeto suelto sea removido y que el contenido del aerosol sea mezclado uniformemente.
3. Mantenga el inhalador en posición vertical con el pulgar en la base, por debajo del extremo bucal.
4. Exhale lo más profundo posible, luego rodee el extremo bucal firmemente con los labios, pero sin morderlo. Ver figura 2 y 3.
5. Durante la inspiración por la boca, presione con fuerza el inhalador en la parte superior para liberar la dosis y simultáneamente continúe inspirando de modo lento y regular. Ver figura 4.
6. Mientras mantiene la respiración, retire el extremo bucal de su boca y deje de presionar en la parte superior del inhalador. Continúe manteniendo la respiración el mayor tiempo posible y luego espire lentamente por la nariz. Ver figura 5.
7. Si Usted va a hacer una segunda inhalación, mantenga el inhalador en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto hasta repetir los pasos 2° a 6°. Coloque nuevamente con presión firme la tapa protectora sobre el extremo bucal, y empuje hasta la posición de cierre.

   Atención: No se apure en los pasos 4°, 5° y 6°. Es importante que comience a inspirar del modo más lento posible, justo antes de disparar el aerosol. Practique las primeras aplicaciones frente a un espejo. En caso de observar una "neblina fina" que se escapa por la parte superior del aerosol o lateralmente de su boca, debería comenzar de nuevo a partir del 2° paso. Si su médico le ha proporcionado instrucciones para el uso del aerosol que

Laboratorios Phoenix S.A.
María [illegible]
Co-Directora Técnica
APODERADA

PHOENIX

difieran de estas, las debe cumplir cuidadosamente. Debe informar a su médico, si no existe claridad al respecto.



Limpieza:
El envase de plástico debe mantenerse limpio. Practique esta limpieza 2 ó 3 veces por semana ó todos los días.
1. Retire la tapa protectora del extremo bucal.
2. Remueva el envase metálico del envase plástico.
3. Lave el interior del envase plástico colocándolo bajo un chorro de agua potable tanto desde la parte superior como desde la parte inferior.
4. Seque el envase de plástico cuidadosamente sacudiéndolo o de ser posible con aire caliente.
5. Coloque nuevamente la tapa protectora en el extremo bucal.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 49.210
Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.
Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos Nº 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Omar E. Villanueva. Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Elaborado en Los Árboles 842, Hurlingham (B1686HDF), Pcia. de Buenos Aires.

GDS28–IPI13

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° .....

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes."

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.
María Victoria Carriquiry
Co-Directora Técnica
APODERADA