

ASMABRON®

SALMETEROL 25 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 125 mcg

SALMETEROL 25 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg

AEROSOL PARA INHALAR

“Agitar antes de usar”

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada dosis de ASMABRON® Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 125 mcg contiene: Salmeterol (como Hidroxinaftoato) 25 mcg, Propionato de Fluticasona 125 mcg, ácido oleico, etanol absoluto, propelente HFA 134a c.s.

Cada dosis de ASMABRON® Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 250 mcg contiene: Salmeterol (como Hidroxinaftoato) 25 mcg, Propionato de Fluticasona 250 mcg, ácido oleico, etanol absoluto, propelente HFA 134a c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Agentes inhalatorios para el tratamiento de padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada.

Código ATC: R03AK06

INDICACIONES

ASMABRON ® está indicado para el tratamiento regular del asma cuando el empleo de la combinación de un broncodilatador agonista β2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado sea apropiado, incluyendo:

- Pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y broncodilatadores agonistas β2 de acción breve administrados "a demanda", ó

- Pacientes adecuadamente controlados con un broncodilatador agonista β2 inhalado de acción prolongada y con un corticosteroide inhalado administrados por separado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

ASMABRON® contiene dos principios activos; Salmeterol y Propionato de Fluticasona. A continuación se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol.

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores β2 adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor. Salmeterol produce una broncodilatación más prolongada y que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas para los broncodilatadores agonistas de los receptores β2 adrenérgicos convencionales de duración de acción breve.

Propionato de Fluticasona.

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

Propiedades Farmacocinéticas

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

Salmeterol

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 del salmeterol debido a las dificultades técnicas originadas en las bajas concentraciones plasmáticas del fármaco en las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/ml o menos) alcanzadas durante la dosificación inhalada.

Propionato de Fluticasona

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

La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis que no es inhalada podría ingerirse, 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.

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 P450, CYP3A4. Se han hallado también en heces otros metabolitos no identificados. El

clearance renal del Propionato de Fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración:

ASMABRON® aerosol es sólo para inhalación oral. Se deberá informar a los pacientes que ASMABRON® aerosol debe usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos, aun cuando no se presenten síntomas. El médico deberá reevaluar regularmente a los pacientes, de forma que la concentración de ASMABRON® que reciban continúe siendo la óptima y sólo se modifique bajo orientación médica.

Debe ajustarse la posología a fin de que se administre la menor dosis con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticoeste-roide por vía inhalatoria.

Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista β2 de acción prolongada podrían recibir ASMABRON® una vez al día si, a criterio de su médico, éste fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principal-mente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana. Los pacientes deben recibir la concentración de ASMABRON® que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado de ASMABRON, se deberán prescribir las dosis apropiadas de un broncodilatador agonista β2 y/o de un corticosteroide.

Dosis Recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de Propionato de Fluticasona dos veces al día a intervalos regulares,

ó

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 250 mcg de Propionato de Fluticasona dos veces al día a intervalos regulares.

Se puede indicar durante un periodo de tiempo limitado la utilización de ASMABRON® como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave), para quienes es esencial un control rápido del asma. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes en los que se esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al comparar la combinación Salmeterol y Fluticasona con Propionato de Fluticasona inhalado usado como monoterapia inicial de mantenimiento cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. ASMABRON® no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de ASMABRON® en pacientes con insuficiencia hepática.

INSTRUCCIONES DE USO

Su médico o farmacéutico deberán enseñarle la manera correcta de utilizar el aerosol. Periódica-mente deberían verificar cómo lo utiliza. El no utilizar el aerosol apropiadamente ni como se le ha prescrito puede tener como resultado que su asma no mejoré como debiera. El medicamento se encuentra a presión dentro de un tubo metálico (aerosol) colocado en el interior de una carcasa de plástico con una boquilla (actuador).

Aerosol con Contador de Dosis

Si el aerosol posee un contador de dosis en su parte trasera, éste informa cuantas aplicaciones quedan. Cada vez que usted accione el aerosol, se liberará una dosis y el contador restará una unidad.

Tenga cuidado de no dejar caer el inhalador, ya que puede provocar que el contador disminuya alguna unidad.

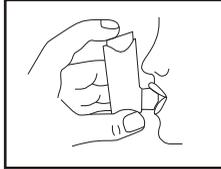
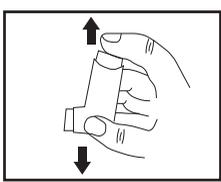
El aerosol contiene 120 dosis efectivas para cubrir el tratamiento completo de un mes, y algunas dosis más para la comprobación del funcionamiento del aerosol al inicio del uso o después de la limpieza del mismo.

Comprobación del aerosol

Si usa por primera vez el aerosol debe comprobar su correcto funcionamiento. Quite la tapa protectora de la boquilla del actuador bucal apretando suavemente por los lados con su pulgar e índice y retírar.

Para asegurarse que funciona, agite bien el aerosol, dirija la boquilla lejos de usted y presione el aerosol hacia abajo para liberar una aplicación al aire. Repita este paso nuevamente. Si no ha sido utilizado su aerosol durante una semana o más tiempo, libere una o dos aplicaciones del medicamento al aire.

Uso del Aerosol



5. Presione sobre el tubo metálico hasta percibir la liberación de la dosis. Es importante comenzar a inspirar (inhalr) profundamente e inmediatamente después de la liberación de la dosis hasta llenar los pulmones, aspirando la dosis de aerosol por la boca entre la boquilla del inhalador y los labios.

6. Deje de presionar el tubo metálico. Mantenga la respiración durante por lo menos 10 segundos o todo el tiempo que sea posible y luego quite el inhalador de la boca. No se apure en los pasos 5 y 6. Puede practicar las primeras dosis frente a un espejo. Si nota que al realizar la inhalación de la dosis del aerosol se escapa una "neblina" entre los labios y la boquilla debería comenzar nuevamente la aplicación de la dosis desde el paso 3.

7. Si desea efectuar otra inhalación espere por lo menos 1 minuto antes de hacerlo. Luego comenzar como se indica en el paso 1.

8. Después de las dosis debe enjuagar su boca con agua y escupirla y/o cepillarse los dientes. Esto le ayudará a prevenir la aparición de eventos adversos como lesiones en la boca y ronquera.

9. Después de utilizarlo, vuelva siempre a colocar la tapa protectora de la boquilla del actuador para preservarlo del polvo.

Consulte siempre con su médico antes de hacer cualquier cambio en su tratamiento para el asma. Algunas personas que tengan poca fuerza en las manos les puede resultar más sencillo tomar el aerosol con ambas manos. Colocar los dos índices en la parte superior del aerosol y ambos pulgares en la base, debajo de la boquilla.

Limpieza del aerosol

Limpiar el actuador periódicamente:

1. Quitar la tapa protectora del orificio bucal del actuador

2. Limpiar el actuador por dentro y por fuera con un paño seco.

3. Volver a colocar el protector.

4. Ante la eventualidad de una obturación del orificio del actuador, separar el mismo del cuerpo del aerosol (frasco de aluminio) y lavar con agua tibia, sólo el actuador plástico. Dejar secar sobre un paño seco, luego colocar suavemente el aerosol (frasco de aluminio) en el actuador. Disparar una dosis para comprobar el correcto funcionamiento. Colocar tapa protectora del actuador.

CONTRAINDICACIONES

ASMABRON® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ASMABRON® aerosol no es para el tratamiento de los síntomas agudos del asma cuando se requiere un broncodilatador de inicio rápido y de corta duración de acción. Se deberá aconsejar a los pacientes que dispongan de su medicación para el alivio de sus síntomas en un ataque agudo de asma.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con ASMABRON® durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Durante el tratamiento con ASMABRON® pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con ASMABRON®. El aumento en la necesidad del uso de medicación de rescate (broncodilatadores de corta duración) o una disminución de la respuesta de rescate indican un deterioro en el control del asma y los pacientes deben ser examinados por el médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida por lo que el paciente deberá ser evaluado por un médico en forma inmediata. Se deberá considerar el aumento en la terapia corticoesteroid. Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de ASMABRON®. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de ASMABRON® (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINIS-TRACIÓN).

El tratamiento con ASMABRON® no deberá suspenderse abruptamente debido al riesgo de exacerbaciones. La medicación debe suspenderse bajo supervisión médica.

Como con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, deberá administrarse ASMABRON® con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, vírales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.

Raramente, ASMABRON® puede causar arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. Por este motivo, ASMABRON® debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocalemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre. Se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre (Ver REACCIONES ADVERSAS), lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

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

Se han notificado efectos adversos farmacológicos del tratamiento con agonistas β2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomtora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños; para mayor información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes Ver "Población Pediátrica"). Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis del corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos.

Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante períodos de estrés o cirugía electiva.

La absorción sistémica de Salmeterol y Propionato de Fluticasona se realiza mayoritariamente a través de los pulmones. Como el uso de una aerocámara con un aerosol presurizado puede aumentar la cantidad de fármaco que llega a los pulmones, se debe tener en cuenta que esto podría producir potencialmente un aumento en el riesgo de efectos adversos sistémicos.

Los beneficios del tratamiento con Propionato de Fluticasona por vía inhalatoria reducen la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroide de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que puedan producir

estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroide apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

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

Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones se superponen con frecuencia con las de las exacerbaciones. Si un paciente con EPOC grave ha experimentado neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con ASMABRON®.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ASMABRON® aerosol en pacientes con EPOC, por lo que ASMABRON® aerosol no está indicado para el tratamiento de pacientes con EPOC.

Se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con ASMABRON®.

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

Población pediátrica

Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de Propionato de Fluticasona (habitualmente ≥ 1.000 microgramos/día) pueden estar, en particular, en situación de riesgo. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos períodos. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoido, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, y más raramente una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe remitir a los niños o adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.

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

Interacciones medicamentosas

Los β-bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del Salmeterol. Los β-bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con asma, a menos que se tengan razones para usarlos. Como resultado de la terapia β2 agonista, puede aparecer hipocalcemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos. El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas β-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de Fluticasona

En circunstancias normales, luego de la administración inhalatoria, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de Propionato de Fluticasona, debido al intenso metabolismo de primer paso hepático y al elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P450 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.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con Propionato de Fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de Propionato de Fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el Propionato de Fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de Propionato de Fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento del 150% de la exposición al Propionato de Fluticasona tras una única inhalación. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina, aumente la exposición sistémica al Propionato de Fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y Salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días, produjo un aumento significativo de la exposición de Salmeterol en plasma (1,4 veces la Cmáx y 15 veces el ABC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con Salmeterol (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con Salmeterol o ketoconazol solo (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la vida media de eliminación de Salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas. Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir). Inhibidores moderados del CYP3A4

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

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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

Los estudios realizados en animales con salmeterol han mostrado la aparición de toxicidad embriofetal solamente con niveles de exposición elevados. Tras la administración conjunta, se hallaron mayores incidencias de transposición de la arteria umbilical y de osificación incompleta del hueso occipital en ratas que recibieron dosis asociadas a anomalidades conocidas inducidas por glucocorticoides.

Se ha demostrado que el propelente sin CFC, norflurano, carece de efecto tóxico a concentraciones de vapor muy elevadas, que superan ampliamente las concentraciones a las que probablemente estén expuestos los pacientes, en un amplio rango de especies animales expuestos a diario durante períodos de dos años.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad

No hay datos en humanos. Sin embargo, los estudios realizados en animales no mostraron efectos del Salmeterol o Propionato de Fluticasona en fertilidad.

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (de 300 a 1.000 embarazos) que indican que Salmeterol y Propionato de Fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores β2-adrenérgicos y glucocorticosteroides (Ver **Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**).

Sólo deberá considerarse la administración de la combinación de Propionato de Fluticasona y Salmeterol inhalados durante el embarazo si resulta absolutamente indispensable, cuando los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto, y bajo estricta indicación y control por el médico tratante.

Lactancia

Se desconoce si Salmeterol y Propionato de Fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios han demostrado que Salmeterol y Propionato de Fluticasona, y sus metabolitos, se excretan en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. **Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ASMABRON® tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.**

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias

La influencia de ASMABRON® aerosol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Como ASMABRON® contiene Salmeterol y Propionato de Fluticasona, podría esperarse que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las asociadas a cada uno de esos compuestos. No se han descrito reacciones adversas adicionales después de la administración conjunta de los dos compuestos.

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas a Salmeterol/Propionato de Fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se han identificado a partir de los datos de ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo.

Clasificación de órganos	de	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones		Candidiasis en la boca y garganta <p>Neumonía</p> Bronquitis: <p>Candidiasis esofágica</p>	Frecuentes <p>Frecuentes ^{1,3}</p> Frecuentes ^{1,3} <p>Raras</p>
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: <p>Reacciones de hipersensibilidad cutánea</p> Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo) <p>Síntomas respiratorios (disnea)</p> <p>Síntomas respiratorios (broncoespasmo)</p> Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Poco frecuentes <p>Raras</p> <p>Poco frecuentes</p> Raras <p>Raras</p>
Trastornos endócrinos		Síndrome de Cushing, aspecto cushingoido, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	Raras ₄
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia <p>Hiperglucemia</p>	Frecuentes ₃ <p>Poco frecuentes₄</p>
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad <p>Trastornos del sueño</p> Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) <p>Depresión, agresividad (predominantemente en niños)</p>	Poco frecuentes <p>Poco frecuentes</p> Raras <p>Frecuencia no conocida</p>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea <p>Tembor</p>	Muy frecuentes ₁ <p>Poco frecuentes</p>
Trastornos oculares		Cataratas <p>Glaucoma</p>	Poco frecuentes <p>Raras₄</p>
Trastornos cardíacos		Palpitaciones <p>Taquicardia</p>	Poco frecuentes <p>Poco frecuentes</p>
		Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles) <p>Fibrilación auricular</p> Angina de pecho	Raras <p>Poco frecuentes</p> Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Nasofaringitis <p>Irritación de garganta</p> Ronquera / Disfonía <p>Sinusitis</p> Broncoespasmo paradójal	Muy frecuentes ^{2,3} <p>Frecuentes</p> Frecuentes <p>Frecuentes ^{1,3}</p> Raras ₄
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Contusiones	Frecuentes _{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares <p>Fracturas traumáticas</p> Artralgia <p>Mialgia</p>	Frecuentes <p>Frecuentes_{1,3}</p> Frecuentes <p>Frecuentes</p>

¹ Notificado frecuentemente con placebo

² Notificado muy frecuentemente con placebo

³ Notificado durante un estudio EPOC de 3 años

⁴ Ver Advertencias y Precauciones

⁵ Ver Propiedades Farmacológicas-Propiedades Farmacodinámicas

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista β2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.

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

Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (afta) en boca y garganta, y rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en boca y garganta pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en boca y en garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con ASMABRON®.

Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoido, supresión

suprarrenal y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad e irritabilidad.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esta permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del *Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó www.anmat.gov.ar)*. *Para reportar eventos adversos puede comunicarse con Denver Farma al 4756-5436, o a través de la página web de Laboratorios Denver Farma: www.denverfarma.com.ar.*

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con ASMABRON®; no obstante, a continuación se detallan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos.

Los síntomas y signos de una sobredosis con Salmeterol son mareos, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea y taquicardia. Si se tiene que suspender el tratamiento con ASMABRON® debido a una sobredosis del componente β-agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo esteroide apropiada. También puede aparecer hipocalcemia y por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico y considerarse la reposición de potasio.

Aguda: La inhalación aguda del Propionato de Fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria de la función suprarrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función suprarrenal se recupera usualmente dentro de los pocos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

Sobredosificación crónica de Propionato de Fluticasona inhalado: Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se estableice, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: riesgo de supresión suprarrenal). En casos de sobredosificación aguda y crónica de Propionato de Fluticasona, se debe continuar la terapia con ASMABRON® con una posología adecuada para el control de los síntomas.

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.

CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor de 30°C, protegido de la luz solar y del congelamiento. El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego, aun cuando esté aparentemente vacío.

PRESENTACIONES

Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 125 mcg:

Aerosol con 120 dosis con y sin contador de dosis.

Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 250 mcg:

Aerosol con 120 dosis con y sin contador de dosis.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.586

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (1605) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su Planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico.