INHALAN® BRONQUIAL

FLUTICASONA PROPIONATO SALMETEROL (COMO XINAFOATO)

CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas
Cada capsula con polvo para inhalar x 500/50 contiene: Fluticasona Propionato 500 μg; Salmeterol (como xinafoato) 50 μg. Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 0,0400 mg; lactosa monohidrato 19,3874 mg; Cápsula 49,0 mg (carragenano 0,415 mg; cloruro de potasio 0,185 mg; hipromelosa 45,705 mg).
Cada capsula con polvo para inhalar x 250/50 contiene: Fluticasona Propionato 250 μg; Salmeterol (como xinafoato) 50 μg. Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 0,0400 mg; lactosa monohidrato 19,6374 mg; Cápsula 49,0 mg (carragenano 0,415 mg; cloruro de potasio 0,185 mg; hipromelosa 45,705 mg; agua 2,695 mg)

Acción Terapéutica: acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatador de acción prolongada. Cód. ATC: R03AK06.

Indicaciones
Asma:
INHALAN BRONQUIAL está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:
• Pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda".
• Pacientes adecuadamente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
INHALAN BRONQUIAL está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 60% del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

Acción farmacológica
Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos: INHALAN BRONQUIAL contiene salmeterol y propionato de fluticasona, fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción. A continuación, se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:
Propionato de fluticasona
Propionato de fluticasona administrado por inhalación a dosis recomendadas tiene una potente acción glucocorticoidea antiinflamatoria a nivel pulmonar, lo que permite reducir los síntomas y exacerbaciones del asma sin los efectos que se observan cuando se administran corticosteroides por vía sistémica. Las hormonas corticosuprarrenales habitualmente se mantienen dentro del rango normal durante el tratamiento a largo plazo con propionato de fluticasona inhalado, incluso a la dosis más elevada recomendada. Luego de la transferencia de otros esteroides inhalados, estas hormonas mejoran gradualmente independientemente del uso intermitente, pasado y presente, de esteroides orales, con lo que se demuestra la normalización de la función suprarrenal con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento a largo plazo, determinada por un aumento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que cualquier compromiso residual de la reserva adrenal debido al tratamiento anterior puede persistir durante bastante tiempo.
Salmeterol
Salmeterol es un agonista β_2 selectivo de acción prolongada (12 horas), con una larga cadena lateral que se une en el exo-sitio del receptor. Estas propiedades farmacológicas de salmeterol brindan una protección más eficaz contra la broncoconstricción provocada por la histamina y producen una broncodilatación más prolongada, de por lo menos 12 horas, que los agonistas β_2 convencionales de acción corta, a dosis recomendadas. Las pruebas in vitro han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y duradero de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2. En el ser humano, el salmeterol inhibe las fases precoz y tardía de la respuesta a un alérgeno inhalado; esta última, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente, dura más de 30 horas luego de una sola dosis. Una dosis única de salmeterol atenúa la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que salmeterol tiene una actividad no broncodilatadora adicional, pero todavía no se comprende del todo su importancia clínica. Su mecanismo es distinto del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Farmacocinética: en lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.
Salmeterol
Salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo que los niveles plasmáticos no son predictivos del efecto terapéutico. Además, se dispone solo de datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol, a causa de la dificultad técnica de la determinación del fármaco en plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (aproximadamente 200 picogramos/mL o menos) alcanzadas tras la inhalación.
Propionato de fluticasona
La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía entre aproximadamente entre un 5 y un 11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado, en pacientes con asma o EPOC.
La absorción sistémica tiene lugar principalmente a través de los pulmones, siendo inicialmente rápida y posteriormente prolongada. El resto de la dosis inhalada puede ingerirse, contribuyendo mínimamente sin embargo a la exposición sistémica, debido a la baja solubilidad acuosa y a un metabolismo pre-sistémico, dantzo como resultado una disponibilidad por vía oral de menos del 1%. Hay un aumento lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.
La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (1.150 mL/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 litros) y una semivida terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a proteínas plasmáticas es del 91%.
El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 a un metabolito carboxílico inactivo. Se han hallado también en las heces otros metabolitos no identificados. El aclaramiento renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

Posología y Modo de Administración
Forma de administración: vía inhalatoria oral. Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente INHALAN BRONQUIAL. Las cápsulas no deben tragarse ni transportarlas sueltas fuera del envase original, a fin de obtener un beneficio óptimo, aun cuando no tengan síntomas. Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de INHALAN BRONQUIAL que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por consejo médico. **Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. 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 corticosteroide por vía inhalatoria.** Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista BETA2 de acción prolongada podrían recibir INHALAN BRONQUIAL una vez al día si, a criterio de su médico, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso de 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 principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana. Los pacientes deben recibir la dosis de INHALAN BRONQUIAL que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de $\beta 2$ -agonista y/o corticosteroide.
Dosis recomendadas:
Asma
Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:
• Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día o bien
• Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de INHALAN BRONQUIAL 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 los que 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 a los que se les esté disminuyendo el tratamiento. No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. INHALAN BRONQUIAL 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.
EPOC
Adultos: Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.
Poblaciones especiales: no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para usar INHALAN BRONQUIAL en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones: no usar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar en menores de 12 años. Contiene lactosa.

ESQUEMA DE USO DEL DISPOSITIVO INHALADOR Y CAPSULA CON POLVO INHALATORIO

1 **Retire la tapa:** sostenga firmemente la base del inhalador y retire la tapa desde un lado como se muestra a continuación. (Figura 1).

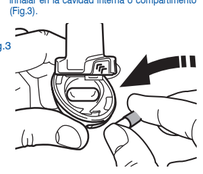
Fig.1

2 **Abra el compartimento:** para abrir el inhalador, sosténgalo firmemente por la base. Con la otra mano, presione sobre el signo indicado en la boquilla hacia arriba (Fig.2).

Fig.2

3 **Retire la cápsula con polvo para inhalar:** retire del blíster una cápsula con polvo para inhalar.

4 **Inserte la cápsula con polvo para inhalar:** mantenga el inhalador abierto en posición vertical. Inserte la cápsula con polvo para inhalar en la cavidad interna o compartimento (Fig.3).

Fig.3


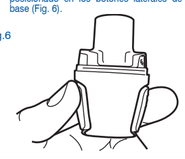
Asegúrese de que la cápsula esté correctamente posicionada (Fig.4).

Fig.4

5 Cierre el compartimento: para cerrar el compartimento de la cápsula, sostenga el inhalador vertical y devuelva la boquilla a la posición inicial (posición cerrada) (Fig. 5). Cuando escuche de cerca un "clic", significará que el inhalador está cerrado.

Fig.5

6 **Perforación de la cápsula con polvo para inhalar:** mantenga el inhalador en posición vertical con el pulgar y el dedo índice posicionado en los botones laterales de la base (Fig. 6).

Fig.6


Luego presione firmemente los botones laterales hasta que hagan tope (posición final) (Fig. 7). Suelte los botones para regresar a la posición inicial. Esta acción atravesará la cápsula y permitirá inhalar el medicamento. Precaución: si es necesario repetir el paso 5, abra el compartimento de la cápsula (Fig. 2) para asegurarse de que la cápsula esté correctamente colocada en la cavidad (Fig.4).

Fig.7

7 **Preparación para el uso:** mantenga el inhalador alejado de su boca y exhale profundamente. (Fig.8). No sople dentro del inhalador.

Fig.8

8 **Inhalar la medicación:** coloque la boquilla del inhalador entre sus dientes y con los labios cerrados, inhale profundamente (Fig.9).

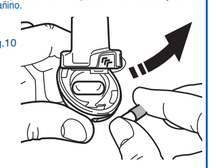
Fig.9

Escuchará un sonido vibrante de la cápsula girando para dispersar el medicamento. Atención: cuando sostiene el inhalador durante su uso, asegúrese de no bloquear las entradas de aire ubicadas a los lados de la boquilla. Esto evita que el aire ingrese al inhalador, reduciendo el movimiento de la cápsula. No presione los botones laterales al inhalar. Esto bloqueará la cápsula y perjudicará su uso.

Tiempo de medicación: aguante la respiración todo el tiempo que pueda cómodamente (unos diez segundos). En el mientras tanto, retire el inhalador de su boca. Respire normalmente. Este procedimiento permite que la medicación se deposite en las vías respiratorias.

Confirmación: abra el inhalador y asegúrese de que no haya residuos de polvo dentro de la cápsula. Si el polvo aún está presente, repita los pasos 6 a 8.

Después de su uso: después del uso, abra el inhalador y retire la cápsula vacía (Fig.10). La cápsula puede haberse roto en pequeños fragmentos, y estos fragmentos pueden llegar a su boca o garganta. No se preocupe, ya que el componente de la cápsula es comestible y no es dañino.

Fig.10


Limpieza: limpie la boquilla y el compartimento de la cápsula con un paño limpio y seco. Alternativamente, se puede usar un cepillo suave y limpio para eliminar los residuos que pueden permanecer dentro del inhalador. Cierre el compartimento de la cápsula y coloque la tapa del inhalador. No use alcohol en la limpieza el inhalador ya que esto puede dañar el plástico de la superficie.

Finalización: enjuague la boca con agua, sin tragar.

Advertencias: INHALAN BRONQUIAL no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción. Se debe advertir a los pacientes de que lleven en todo momento su inhalador para el alivio de los síntomas de un ataque agudo de asma. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con INHALAN BRONQUIAL durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.
Durante el tratamiento con INHALAN BRONQUIAL 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 INHALAN BRONQUIAL.
El aumento en la necesidad de utilizar la medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o la disminución en la respuesta a la medicación de rescate indica un empeoramiento en el control, por lo que los pacientes deben ser examinados por un médico.
Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que se le debe hacer una evaluación inmediata. Debe considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea.

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de INHALAN BRONQUIAL. 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 INHALAN BRONQUIAL. Para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones, normalmente está indicado un tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si notan que los síntomas empeoran con INHALAN BRONQUIAL.
El tratamiento con INHALAN BRONQUIAL no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.
Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, INHALAN BRONQUIAL se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.
Raramente, INHALAN BRONQUIAL puede causar arritmias cardiacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. INHALAN BRONQUIAL debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardiaco y en pacientes con, 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, 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 paradójico, aumentando de forma inmediata las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de fluticasona/salmeterol, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.
Se han notificado efectos adversos farmacológicos del tratamiento con agonistas, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.
INHALAN BRONQUIAL contiene lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.
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 Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (para mayor información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes ver la sección "Población Pediátrica" más adelante). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.** El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.
Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.
Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante 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.
Se ha notificado un aumento de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) en pacientes con EPOC que recibieron salmeterol/fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día comparado con placebo, Los pacientes de edad avanzada, pacientes con un indice de masa corporal bajo (<25 kg/m2) y los pacientes clasificados como muy graves (VEMS<30 % del normal) tuvieron mayor riesgo de desarrollar neumonía con independencia del tratamiento. 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 INHALAN BRONQUIAL.
Los datos de un amplio ensayo clínico sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de muertes durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo. No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-cariberia 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 INHALAN BRONQUIAL.
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.

Población pediátrica
Asma: no se debe utilizar en niños menores de 12 años
EPOC: no se debe utilizar en niños y adolescentes.

Precauciones
Interacciones medicamentosas
Los β bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol. Debe evitarse la utilización de fármacos β bloqueantes tanto selectivos como no selectivos a menos que haya razones que obliguen a ello.
Como resultado de la terapia β_2 agonista, puede aparecer hipocalemia 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, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona. En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo 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 de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina, aumente la exposición sistémica de 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 Cmax y 15 veces el AUC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solo. No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas. Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir).
Inhibidores moderados del CYP3A4: la administración conjunta de eritromicina (500 mg tres veces al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 6 días produjo un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición de salmeterol (1,4 veces la Cmax y 1,2 veces el AUC). La administración concomitante con eritromicina no se asoció con ningún efecto adverso grave.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad: no hay datos en humanos. Sim embargo, los estudios realizados en animales no mostraron efectos del salmeterol o propionato de fluticasona en la 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 β_2 adrenérgicos y glucocorticosteroides. Solo se debe considerar la administración de INHALAN BRONQUIAL a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma.
Lactancia: se desconoce si salmeterol y propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios han demostrado que salmeterol y propionato de fluticasona, y sus metabolitos, se excretan en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/-niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con INHALAN BRONQUIAL tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Efectos sobre a capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de INHALAN BRONQUIAL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (≥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	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta Neumonía Bronquitis Candidiasis esofágica	Frecuentes Frecuentes [1,3,5] Frecuentes [1,3] Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Reacciones de hipersensibilidad cutánea Angioedema (principalmente edema facial y orifaríngeo) Síntomas respiratorios (disnea) Síntomas respiratorios (broncoespasmo) Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	 Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos endócrinos	Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, 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	Hipocalemia Hiperglucemia	Frecuentes[3] Poco frecuentes[4]
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Trastornos del sueño Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes[1] Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas Glaucoma	Poco frecuentes Raras[4]
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles) Fibrilación auricular Angina de pecho	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Irritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes[2,3] Frecuentes Frecuentes Frecuentes[1,3] Raras[4]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes[1,3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes [1,3] Frecuentes Frecuentes

1. Notificado muy frecuentemente con placebo
2. Notificado muy frecuentemente con placebo.
3. Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años.
4. Ver sección 4.4
5. Ver sección 5.1

Descripción de algunas reacciones adversas
Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista 2, 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 un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de INHALAN BRONQUIAL, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario. Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (aftas) en boca y garganta, y rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en la boca y la garganta pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en la boca y en la garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con INHALAN BRONQUIAL.

Población pediátrica
Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes. Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad e irritabilidad. La dosis máxima permitida de fluticasona propionato en menores de 12 años es de 100 mg, dos veces al día. Por lo tanto, INHALAN BRONQUIAL no debe emplearse en menores de 12 años.

Sobredosificación
No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con INHALAN BRONQUIAL; no obstante, a continuación, se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:
Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareo, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea, y taquicardia. Si el tratamiento con INHALAN BRONQUIAL ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista $\beta 2$, debe considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipocalemia y, por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la

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

Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: se debe monitorizar la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se estabilice, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada. En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con INHALAN BRONQUIAL 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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación
Envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar más aplicador.

Fecha de última revisión: marzo de 2019.

Forma de conservación
- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION. Certificado N° 58.816
Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO
Cápsulas con polvo para inhalar

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a usar INHALAN BRONQUIAL y cada vez que repita la receta ya