

---

# **Flixotide Nebules**

**Versión GDS33/IPI11**

# Flixotide Nebule

## Propionato de fluticasona

### Composición Cualitativa y Cuantitativa

0.5 mg de propionato de fluticasona en 2 ml y 2 mg de propionato de fluticasona en 2 ml.

**FFLIXOTIDE NEBULES** (ampolletas de plástico) son una formulación creada para administrarse por nebulización. Contienen 0.5 mg ó 2 mg de propionato de fluticasona (micronizado), como 2 ml de suspensión salina isotónica amortiguada.

### Presentación Farmacéutica

Suspensión para inhalación por nebulización.

### Características Clínicas

#### Indicaciones

##### Asma

**FFLIXOTIDE** exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones.

Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Por lo general, los episodios sintomáticos relativamente breves pueden tratarse con broncodilatadores de rápida acción, pero los pacientes que presentan exacerbaciones con una duración más prolongada requieren adicionalmente, y tan pronto como sea posible, una terapia con corticosteroides para controlar la inflamación.

##### Adultos y Adolescentes Mayores de 16 Años de Edad

Tratamiento profiláctico en casos de asma severa (Pacientes que requieren tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados u orales):

Al introducir la terapia con alguna formulación **FFLIXOTIDE** para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticosteroides sistémicos, para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticosteroides orales.

Tratamiento de exacerbaciones agudas de asma:

En forma más conveniente, puede cubrirse la dosis subsiguiente de mantenimiento con el uso de un inhalador presurizado de dosis medidas o con una formulación en polvo.

##### Niños y Adolescentes de 4 a 16 Años de Edad

Tratamiento de exacerbaciones agudas de asma:

En forma más conveniente, puede cubrirse la dosis subsiguiente de mantenimiento con el uso de un inhalador presurizado de dosis medidas o con una formulación en polvo.

#### Dosis y Administración

Se debe concienciar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con **FFLIXOTIDE** para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.

La formulación **FFLIXOTIDE NEBULES** debe administrarse a través del aerosol producido por un nebulizador a chorro, siguiendo las instrucciones de un médico. Debido a que la cantidad de fármaco entregado podría verse afectada por una diversidad de factores, favor de consultar las instrucciones recomendadas por el fabricante del equipo nebulizador.

Por lo general, no se recomienda utilizar **FFLIXOTIDE NEBULES** con nebulizadores ultrasónicos.

La formulación **FFLIXOTIDE** para nebulización no debe inyectarse.

La formulación **FFLIXOTIDE** para nebulización fue creada para administrarse por inhalación oral. Se recomienda utilizar alguna boquilla. Si se necesita emplear alguna mascarilla, podría ocurrir inhalación nasal.

Durante el tratamiento del asma, se alcanza la máxima mejoría una vez que transcurren de cuatro a siete días de tratamiento. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, **FFLIXOTIDE** exhibe efectos terapéuticos inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas posteriores al inicio del tratamiento.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

Para optimizar la administración de pequeños volúmenes de suspensión, o si se desea prolongar el tiempo de entrega, la suspensión **FFLIXOTIDE** para nebulización puede diluirse con cloruro de sodio para inyección inmediatamente antes de usarse.

Como muchos nebulizadores operan suministrando un flujo continuo, es probable que el fármaco nebulizado se libere en el medio ambiente local. Por tanto, **FFLIXOTIDE NEBULES** debe administrarse en una habitación bien ventilada, particularmente en los hospitales que albergan varios pacientes que podrían estar utilizando nebulizadores al mismo tiempo.

##### Asma

##### Adultos y Adolescentes Mayores de 16 años de edad

500 a 2000 microgramos dos veces al día.

##### Niños y Adolescentes de 4 a 16 Años de Edad

1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de **FFLIXOTIDE** para nebulización que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad. Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

Para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de asma, se recomienda emplear una dosis que se encuentre dentro del límite superior del rango de dosificación, por un periodo de hasta siete días después de la ocurrencia de la exacerbación.

Posteriormente, debe considerarse una reducción en la dosificación.

#### Grupos de Pacientes Especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

#### Contraindicaciones

**FFLIXOTIDE NEBULES** se contraindica en los pacientes con un historial de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

#### Advertencias y Precauciones

El uso más frecuente de beta<sub>2</sub> agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticosteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticosteroides orales (véase *Sobredosis*). Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central. Por tanto, es importante titular la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz (véase *Efectos Adversos*).

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación **FFLIXOTIDE** para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticoadrenal.

Después de introducir la terapia con **FFLIXOTIDE** para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticosteroides apropiado de acuerdo al estado clínico (véase *Sobredosis*).

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con **FFLIXOTIDE** no debe suspenderse de manera abrupta.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea (véase *Efectos Adversos*). Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticosteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides. (vea *Interacciones*)

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente **FFLIXOTIDE NEBULES**, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario (véase *Reacciones Adversas*).

**FFLIXOTIDE NEBULES** es una formulación que no debe emplearse sola para aliviar los síntomas resultantes de broncoespasmos agudos, cuando también se requiere algún agente broncodilatador de acción corta (p.ej. salbutamol). La formulación **FFLIXOTIDE NEBULES** fue creada para administrarse como tratamiento diario regular y como terapia antiinflamatoria para aliviar las exacerbaciones agudas de asma.

El asma severa requiere una evaluación médica regular, ya que podría ser potencialmente mortal. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticosteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

La formulación **FFLIXOTIDE NEBULES** no sustituye a los corticosteroides orales o inyectables en situaciones de emergencia.

Se debe prevenir a los pacientes bajo tratamiento con **FFLIXOTIDE** para nebulización de que, en caso de sufrir algún deterioro en su estado clínico, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.

Se recomienda administrar la formulación **FFLIXOTIDE** para nebulización a través de una boquilla, con el fin de evitar la posibilidad de que el paciente sufra cambios atróficos en su piel facial, los cuales pueden tener lugar como resultado del uso prolongado de una mascarilla.

Cuando se use una mascarilla, debe protegerse la piel expuesta con alguna crema protectora o a través de un lavado facial después de su uso.

La terapia prolongada con la formulación para inhalación **FFLIXOTIDE NEBULES** debe reducirse gradualmente, bajo supervisión médica, y no interrumpirse de manera abrupta.

#### Interacciones

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones bajas de propionato de fluticasona en el plasma después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que haya lugar a interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, mostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente del citocromo P450 3A4) puede aumentar significativamente las concentraciones de propionato de fluticasona en el plasma, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones de cortisol sérico. Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores del citocromo P450 3A4 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo potencial de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

## Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

No hay datos acerca del efecto en la fertilidad humana. Estudios con animales indican que no hay efectos de propionato de fluticasona en la fertilidad de machos o hembras.

### Embarazo

Hay datos limitados en mujeres embarazadas. La administración de **FLIXOTIDE** durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

En los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo no se encontró un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCMs) después de la exposición a propionato de fluticasona en comparación con otros corticosteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo (véase Estudios Clínicos).

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticosteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada.

### Lactancia

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

La administración durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el recién nacido.

## Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Máquinas

Es improbable que **FLIXOTIDE** produzca algún efecto.

## Efectos Adversos

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10000$ ), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

## Infecciones e Infestaciones

Muy común                      Candidiasis de boca y garganta.

Algunos pacientes presentan candidiasis de boca y garganta (estomatitis candidiásica). Para estos pacientes podría ser útil enjuagarse la boca con agua después de emplear su medicación. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica, administrada concomitantemente con **FLIXOTIDE**.

Raros                              Candidiasis esofágica

## Trastornos del Sistema Inmunitario

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

No comunes                      Reacciones de hipersensibilidad cutánea.  
Muy raros                              Angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambos) y reacciones anafilácticas.

## Trastornos Endocrinos

Los posibles efectos sistémicos incluyen (véase *Advertencias y Precauciones*):

Muy raros                              Síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma.

## Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Muy raro                              Hiperglucemia

## Trastornos Psiquiátricos

Muy raros                              Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

## Trastornos Respiratorios, Torácicos Y Mediastínicos

Común                                      Ronquera.  
En algunos pacientes, la formulación **FLIXOTIDE** para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro                                      Broncoespasmo paradójico (véase *Advertencias y Precauciones*).

## Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo

Común                                      Contusiones

## Sobredosis

La inhalación aguda de dosis de **FLIXOTIDE** superiores a las aprobadas puede conducir a un deterioro temporal de la función suprarrenal. Por lo general, no es necesario llevar a cabo alguna acción de emergencia, ya que normalmente en pocos días se recupera la función suprarrenal, hecho que puede constatarse con las mediciones de cortisol plasmático. Sin embargo, si se siguen administrando por periodos prolongados dosis superiores a las aprobadas, es posible que haya lugar a algún grado de deterioro suprarrenal. Puede ser necesario vigilar la reserva suprarrenal. En caso de alguna sobredosificación con **FLIXOTIDE**, puede continuarse con la terapia a un nivel de dosificación adecuado para proporcionar un control de los síntomas.

Se debe poner en práctica un control cercano y una reducción gradual de la dosis en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a las aprobadas.

# Propiedades Farmacológicas

## Farmacodinamia

**FLIXOTIDE** administrado por inhalación a las dosis recomendadas, exhibe una potente acción antiinflamatoria glucocorticosteroide en los pulmones, reduciendo los síntomas y exacerbaciones del asma.

## Farmacocinética

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona ha sido calculada con cada uno de los dispositivos inhaladores disponibles mediante comparaciones surgidas de datos farmacocinéticos obtenidos con inhaladores y con administración intravenosa tanto en un mismo estudio como entre diferentes. En sujetos adultos sanos se ha calculado la siguiente biodisponibilidad para el propionato de fluticasona en Accuhaler/Diskus (7.8%), de propionato de fluticasona en Diskhaler (9.0%), y de propionato de fluticasona en Evohaler (10.9%) respectivamente.

En pacientes con asma o COPD a menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado. La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones, siendo inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada puede deglutirse, pero representa una mínima contribución a la exposición sistémica debido a su escasa solubilidad acuosa y limitado metabolismo presistémico, lo que da como resultado una disponibilidad oral inferior al 1%. El aumento en la exposición sistémica es lineal y proporcional a la titulación ascendente de la dosis inhalada.

### Distribución

El propionato de fluticasona muestra un gran volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 300 l). Su fijación a las proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91%).

### Metabolismo

El propionato de fluticasona se depura de la circulación sistémica con gran rapidez, principalmente por la vía metabólica, a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, para transformarse en un metabolito inactivo de ácido carboxílico. Se debe tener cuidado cuando se coadministren inhibidores conocidos del CYP3A4, ya que existe un riesgo potencial de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

### Eliminación

La eliminación de propionato de fluticasona se caracteriza por una depuración plasmática considerable (1150 ml/min) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La depuración renal de propionato de fluticasona es insignificante (menos de 0.2%) y menor del 5% como metabolito.

## Estudios Clínicos

### Medicación Conteniendo Propionato de Fluticasona en Asma Durante el Embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre a propionato de fluticasona inhalada (FP) sola y la combinación salmeterol-FP relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o la combinación de salmeterol-FP de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%CI: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%CI: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de la exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus la combinación salmeterol-FP. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

## Datos Preclínicos de Seguridad

La toxicología sólo ha mostrado aquellos efectos por clase característicos de los corticosteroides potentes, los cuales únicamente se presentan a dosis muy por encima de aquellas propuestas para uso terapéutico. En las pruebas de toxicidad con dosis repetidas, en los estudios de reproducción o en los estudios de teratología, no se identificaron nuevos efectos.

El propionato de fluticasona carece de actividad mutagénica *in-vitro* e *in-vivo*, además, no mostró potencial tumorigénico alguno cuando se administró a roedores. En modelos animales no fue irritante ni sensibilizante.

## Características Farmacéuticas

### Lista de Excipientes

Polisorbato 20  
Monolaurato de sorbita  
Fosfato monosódico dihidratado  
Fosfato dibásico de sodio anhidro  
Cloruro de Sodio  
Agua para Inyección

### Incompatibilidades

Ninguna comunicada.

### Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

### Vida de Anaquel en Uso

Una vez que los **NEBULES** han sido retirados de su blíster de aluminio o burbuja de aluminio deben utilizarse dentro de los 28 días posteriores.

Los **NEBULES** abiertos deben utilizarse dentro de las 12 horas posteriores a su apertura.

### Precauciones Especiales de Almacenamiento

- La formulación **FLIXOTIDE NEBULES** no debe almacenarse a temperaturas superiores a 30°C.

- No congelar y proteger de la luz.
- No congelar.
- Una vez que los **NEBULES** han sido retirados de su blíster de aluminio o burbuja de aluminio, deben protegerse de la luz y utilizarse dentro de los 28 días posteriores.
- Las **NEBULES** abiertas deben refrigerarse y usarse dentro de las 12 horas posteriores a su apertura.
- Almacenar en posición vertical.

## Naturaleza y Contenido del Envase

La formulación **FLLIXOTIDE NEBULES** se presenta en contenedores de 2.5 ml, fabricados en polietileno de baja densidad y de grado médico. Los **NEBULES** están envueltos individualmente en una tira de envases alveolados, o bien, se presentan como una tira de **NEBULES** en una burbuja de aluminio.

## Instrucciones para su Uso/Manejo

---

### Instrucciones para el uso de sus **FLLIXOTIDE NEBULES**

- Consulte las instrucciones del fabricante en lo referente al uso del nebulizador.
- Es importante asegurarse de que el contenido de su **NEBULES** se mezcle bien antes de usarse. Mientras sostiene horizontalmente la **NEBULES** por la ceja etiquetada, 'golpetee' el otro extremo unas cuantas veces y agite. Repita este proceso varias veces hasta que todo el contenido de la **NEBULES** se mezcle por completo.
- Para abrir – doble la ceja en la parte superior de la Nebule.

### Dilución

- Si se requiere, realice una dilución con Cloruro de Sodio para Inyección.
- Deseche la solución remanente contenida en el tazón del nebulizador.
- Se recomienda que la administración se realice a través de una boquilla.
- Si se utiliza una mascarilla, proteja la piel expuesta con alguna crema protectora o lávese el rostro después del tratamiento.

**Versión GDS33/IP111**  
**Fecha de emisión 18 abril 2018**

*Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.*