

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BREXOTIDE LF AEROSOL PARA INHALACIÓN**  
Salmeterol/Fluticasona propionato

**NOMBRE DEL PRODUCTO  
BREXOTIDE LF AEROSOL PARA INHALACIÓN**

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada inhalación de **BREXOTIDE LF** suministra:

Salmeterol xinafoato equivalente a 25 microgramos de salmeterol y 50, 125 ó 250 microgramos de fluticasona propionato.

**INFORMACIÓN CLÍNICA  
INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Forma farmacéutica: Aerosol para inhalación.

**BREXOTIDE LF** está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas).

Esto puede incluir:

Pacientes bajo dosis efectivas de mantenimiento de  $\beta$  agonistas de larga actuación y de corticosteroides inhalados.

Pacientes que presentan síntomas bajo la terapia actual con corticosteroides inhalados.

Pacientes bajo terapia regular con broncodilatadores que requieren corticosteroides inhalados.

**Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**

**BREXOTIDE LF** Aerosol para inhalación está indicado para el tratamiento de mantención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

***Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 125/25 mcg y 250/25 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC***

**DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**BREXOTIDE LF** Aerosol es exclusivamente para inhalación oral.

Los pacientes deben estar enterados que para lograr el beneficio óptimo, **BREXOTIDE LF** Aerosol debe usarse regularmente, incluso durante los periodos asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, para que la potencia de **BREXOTIDE LF** que están recibiendo permanezca óptima y solamente se cambie por recomendación médica.

**ASMA**

La dosis debe titularse a la dosis mínima con la cual se mantiene el control eficaz de los síntomas. Cuando este control se mantiene con la potencia más baja de **BREXOTIDE LF** dos veces al día, la titulación a la dosis efectiva más baja puede incluir la administración de **BREXOTIDE LF** una vez al día, cuando el paciente requiera de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada o bien, el siguiente paso puede ser incluir una prueba con un corticosteroide para inhalación solo. 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 principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Los pacientes deben recibir la potencia de **BREXOTIDE LF** que contenga la dosis adecuada de fluticasona propionato para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente no está siendo controlado en forma adecuada con una monoterapia de corticosteroide inhalado, la sustitución por **BREXOTIDE LF** con una dosis de corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma.

Para los pacientes cuyo control de asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por salmeterol/PF podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma. Para información adicional, favor de consultar la sección de "Farmacodinamia".

Dosis Recomendadas:

**Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad:**

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

o

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

o

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 250 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

**Niños a partir de 4 años edad:-**

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

La dosis máxima permitida en niños es de 100 mcg de propionato de fluticasona 2 veces al día.

No se tienen datos disponibles del uso de **BREXOTIDE LF** en niños menores de 4 años de edad.

**Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**

***Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 125/25 mcg y 250/25 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC***

Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 125/25 a 250/25 mcg de salmeterol/fluticasona propionato, dos veces al día.

**Grupos especiales de pacientes:**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**CONTRAINDICACIONES**

**BREXOTIDE LF** está contraindicado en los pacientes con una historia de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO**

**BREXOTIDE LF** no se recomienda para el alivio de los síntomas agudos, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida y corta (como el salbutamol).

Debe advertirse a los pacientes que en todo momento tengan a la mano su medicamento de rescate.

El uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro del control, y los pacientes deben ser evaluados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es una amenaza potencial para la vida, y el paciente debe ser evaluado por un médico. Se debe poner atención en el uso de dosis crecientes del corticosteroide. Además, cuando la dosis actual de **BREXOTIDE LF** no ha podido lograr el control adecuado del asma, el paciente debe ser evaluado por un médico.

El tratamiento con **BREXOTIDE LF** no debe interrumpirse repentinamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; la terapia debe disminuirse progresivamente bajo supervisión médica. Para los pacientes con EPOC la interrupción de la terapia puede asociarse con una descompensación sintomática de base, por lo que la interrupción o disminución del tratamiento debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con **BREXOTIDE LF**, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (ver Reacciones Adversas). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, **BREXOTIDE LF** debe administrarse con precaución en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o inactiva.

**BREXOTIDE LF** debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, **BREXOTIDE LF** debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, **BREXOTIDE LF** debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es importante destacar que con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente si éste está prescrito en dosis altas y por tiempo prolongado, pueden presentarse efectos sistémicos; sin embargo, estos efectos son mucho menos frecuentes que los observados con los corticosteroides orales (ver Sobredosis). Entre los posibles efectos sistémicos figura el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides (*ver Sobredosis*).

Se recomienda el monitoreo regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Debido a la posibilidad de una respuesta adrenal insuficiente, los pacientes cuya terapia se cambia de un esteroide oral a fluticasona propionato inhalado deben ser tratados con especial cuidado, y la función adenocortical debe monitorearse regularmente.

Después de la introducción de fluticasona propionato inhalado, la interrupción de la terapia sistémica debe realizarse gradualmente, y debe recomendarse a los pacientes que porten consigo una tarjeta de advertencia de uso de esteroides que indique la posible necesidad de terapia adicional en casos de estrés.

En muy raras ocasiones han habido reportes de aumento en la glicemia (*ver reacciones adversas*) y esto debería ser considerado en el momento en que se prescriba **BREXOTIDE LF** a un paciente con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide (*ver Interacciones*).

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a **salmeterol**. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol) con **salmeterol** (Véanse Interacciones y farmacocinética).

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol/Fluticasona Propionato en Diskus o Aerosol para inhalación, debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario (Véase Reacciones Adversas).

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas  $\beta_2$ , tales como temblores, palpitations subjetivas y cefaleas, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia (Véase Reacciones Adversas).

## **INTERACCIONES**

Deben evitarse los  $\beta$  bloqueadores tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones imperiosas para su uso.

En circunstancias normales, después de la administración de dosis inhaladas se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, debido al extenso metabolismo de primer paso y a la alta eliminación sistémica mediada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino y el hígado. En consecuencia, es improbable que se presenten interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio de interacción farmacológica en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un inhibidor sumamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato, lo cual resulta en una disminución notable de las concentraciones séricas de cortisol. Existen reportes de interacción postcomercialización clínicamente significativos entre fluticasona intranasal o inhalada y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como, síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar la combinación fluticasona propionato y ritonavir salvo que el beneficio potencial supere los riesgos de efectos adversos de glucocorticoides sistémicos.

Estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 producen incrementos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) de la exposición sistémica de la fluticasona propionato sin reducciones notables de las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda proceder con cuidado cuando se coadministren inhibidores potentes de la isoenzima 3 A4 del citocromo P450 (por ejemplo, el ketoconazol) pues existe la posibilidad de que aumente la exposición sistémica a la fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y salmeterol produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1,4 veces la C<sub>max</sub> y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

### **USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

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

Hay datos limitados en mujeres embarazadas. La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o el niño.

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 cortico-esteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo (véase Farmacodinámica).

Los estudios de toxicidad reproductora en animales, ya sea con cada fármaco solo o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados para los niveles de exposición sistémica excesiva a un agonista  $\beta_2$  adrenérgico potente y a un glucocorticosteroide.

La amplia experiencia clínica con medicamentos de esta clase no ha revelado evidencia de que estos efectos sean relevantes a dosis terapéuticas.

Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y fluticasona propionato después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas, y por tanto es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, en los cuales se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche. No se tienen datos para la leche materna humana.

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.

### **EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS**

No se han realizado estudios específicos del efecto de **BREXOTIDE LF** en las actividades indicadas anteriormente, pero la farmacología de ambos principios activos indica que no tendrán ningún efecto.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

### **Datos de los Estudios Clínicos**

#### **Infecciones e infestaciones**

Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).

Raros: Candidiasis Esofágica

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones de hipersensibilidad:

Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.

Raros: Reacciones anafilácticas

#### **Trastornos endocrinos**

Posibles efectos sistémicos incluyen (véase Advertencias y Precauciones):

Poco comunes: Cataratas

Raros: Glaucoma

#### **Trastornos del metabolismo y nutrición**

Poco comunes: Hiperglucemia.

#### **Trastornos psiquiátricos**

Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.

Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

### **Trastornos de sistema nervioso**

Muy comunes: Cefalea. (Véase *Advertencias y Precauciones*)

Poco comunes: Temblor. (Véase *Advertencias y Precauciones*)

### **Trastornos Cardiacos**

Poco comunes: Palpitaciones (véase *Advertencias y Precauciones*), taquicardia, fibrilación auricular.

Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Comunes: Ronquera/disfonía.

Poco comunes: Irritación de garganta.

### **Trastornos de piel y tejido subcutáneos**

Poco comunes: Contusiones.

### **Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo**

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

### **Datos Post-mercadeo**

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones por hipersensibilidad como:

Raras: Angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo) y broncoespasmo.

#### **Trastornos endocrinos**

Posibles efectos sistémicos incluyen (véase *Advertencias y Precauciones*):

Raros: Síndrome de Cushing, manifestaciones cushinoides, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Raros: Bronco-espasmo paradójico (véase *Advertencias y Precauciones*)

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

A continuación, se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con **BREXOTIDE LF**, Salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los signos y síntomas esperados por sobredosificación con salmeterol son los típicos de una excesiva estimulación  $\beta_2$  adrenérgica, incluidos temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la presión arterial sistólica e hipokalemia. No hay tratamiento específico para una sobredosis con salmeterol y propionato de fluticasona. Si se presenta sobredosis, se debe dar al paciente medidas de soporte y monitoreo apropiado según sea necesario.

La inhalación de dosis de fluticasona propionato superiores a las dosis recomendadas puede causar supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días.

Si se continúa la administración de dosis de **BREXOTIDE LF** más altas que las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se presente supresión corticosuprarrenal significativa. En muy raras ocasiones ha habido reportes de crisis adrenal aguda, la cual

se ha presentado principalmente en niños expuestos a dosis más altas que las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas han figurado hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que posiblemente podrían desencadenar la crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente de fluticasona propionato inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de **BREXOTIDE LF** más altas que las aprobadas. Es importante revisar la terapia regularmente y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad (Véanse dosis y modo de administración).

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

### *Asma*

#### **Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)**

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

#### **Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma**

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de

corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente).

Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) <sup>a</sup>		1.285 (0.726-2.272) <sup>b</sup>	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

<sup>a</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

<sup>b</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo, solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

### Estudio de doce meses

Un estudio de doce meses, en gran escala (Como Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de **BREXOTIDE LF** contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'<sup>##</sup> o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con **BREXOTIDE LF** lograron un asma 'bien controlada'<sup>#</sup> en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con **BREXOTIDE LF** lograron el 'control total'<sup>##</sup> del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con el **BREXOTIDE LF** en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.

El estudio GOAL también demostró que:

- La frecuencia de exacerbaciones con **BREXOTIDE LF** fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
- El logro de un asma "bien controlada" y "totalmente controlada" mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con **BREXOTIDE LF**, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

<sup>#</sup>Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta<sub>2</sub> de corta acción (SABA) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

<sup>##</sup>Control total del asma; sin síntomas, sin uso de SABA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con **BREXOTIDE LF** en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control

de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con **BREXOTIDE LF** mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con **BREXOTIDE LF** en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

#### EPOC

Pacientes con EPOC sintomática no restringidos a la existencia de una reversibilidad del 10% con un agonista  $\beta_2$  de acción corta:

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de **BREXOTIDE LF** 50/250 y 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. También hay mejorías significativas en el estado de salud.

Pacientes con EPOC sintomática quienes demostraron una reversibilidad menor del 10% con un agonista  $\beta_2$  de acción corta:

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han mostrado que el uso regular de **BREXOTIDE LF** 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. Durante un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones de EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales. También hubo mejorías significativas en el estado de salud.

**BREXOTIDE LF** 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y para reducir el riesgo de exacerbaciones de EPOC, tanto en fumadores actuales como en ex fumadores.

#### **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 por FP inhalados solos y BREXOTIDE 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 BREXOTIDE 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 (IC 95%: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (IC 95%: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus BREXOTIDE. 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 15,840 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).

**Mecanismo de acción:**

**BREXOTIDE LF** contiene salmeterol y fluticasona propionato, los cuales tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, mientras que el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de la condición. **BREXOTIDE LF** puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes que reciben terapia con un  $\beta$  agonista y un corticosteroide inhalado. A continuación se comentan los mecanismos de acción de ambos fármacos.

**Salmeterol:**

El salmeterol es un agonista selectivo  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada (12 horas) con una cadena lateral larga que se une al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por la histamina, y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, la cual dura por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los  $\beta_2$  agonistas convencionales de acción corta.

Las pruebas *In Vitro* han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y de acción prolongada de la liberación pulmonar de los mediadores de las células cebadas, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D<sub>2</sub>.

En el hombre, el salmeterol inhibe la fase temprana y tardía de la respuesta a los alérgenos inhalados; ésta última persiste durante más de 30 horas después de una dosis única, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. Una dosis única de salmeterol atenúa la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que el salmeterol tiene actividad adicional no broncodilatadora, pero no está clara su significancia clínica global. Este mecanismo difiere del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

**Fluticasona propionato:**

El propionato de fluticasona administrado por inhalación a las dosis recomendadas tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoide en los pulmones, lo que resulta en la reducción de los síntomas y exacerbaciones del asma, sin los efectos adversos observados cuando los corticosteroides se administran sistémicamente.

Usualmente, la producción diaria de hormonas adrenocorticales permanece dentro del rango normal durante el tratamiento crónico con fluticasona propionato inhalado, incluso a las dosis más altas recomendadas en niños y adultos. Después de cambiar de otros esteroides inhalados, la producción diaria mejora gradualmente a pesar del uso intermitente pasado y actual de esteroides orales, demostrando así el retorno de la función adrenal normal durante la terapia con fluticasona propionato inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, lo que se determina mediante un aumento normal en la prueba de estimulación. Sin embargo, cierta insuficiencia residual de la reserva adrenal, ocasionada por un tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable, y debe tenerse en mente (Veáanse Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

**Propiedades Farmacocinéticas**

No hay evidencia en animales o humanos que la administración conjunta de salmeterol y fluticasona propionato a través de la ruta inhalada afecte la farmacocinética de cualquiera de los dos componentes. Por tanto, para propósitos farmacocinéticos, cada compuesto puede considerarse por separado.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, entrecruzado, controlado con placebo y realizado en 15 sujetos sanos, la coadministración de **salmeterol** (50 mcg administrados dos veces al día por inhalación) y el inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg administrados una vez al día vía oral), durante 7 días, produjo un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1,4 veces la C<sub>max</sub> y 15 veces el AUC). No hubo aumento alguno en la acumulación de salmeterol cuando se administraron dosis repetidas. Tres sujetos fueron retirados del tratamiento concomitante con **salmeterol** y ketoconazol debido a que experimentaron una prolongación en el intervalo QTc, o palpitaciones con taquicardia sinusal. En los 12 sujetos restantes, la coadministración de **salmeterol** y ketoconazol no produjo efectos clínicamente significativos en la frecuencia cardíaca, el potasio sanguíneo o la duración del intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones e Interacciones)

#### **Salmeterol:**

El salmeterol actúa localmente en los pulmones, por lo que los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, sólo se tiene datos limitados de la farmacocinética del salmeterol, debido a la dificultad técnica para cuantificar el fármaco en plasma, por las concentraciones plasmáticas bajas que se alcanzan con las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/mL o menos) después de la dosis inhalada. Después de la dosificación regular con salmeterol xinafoato, puede detectarse ácido hidroxinafoico en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones en el estado estacionario de aproximadamente 100 ng/mL. En los estudios de toxicidad, estas concentraciones son hasta 1000 veces menores que los niveles observados en el estado estacionario. No se han visto efectos nocivos después de la dosificación regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

En un estudio *In Vitro*, se demostró que el salmeterol se metaboliza ampliamente a  $\alpha$ -hidroxisalmeterol (oxidación alifática), a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). En un estudio realizado en voluntarios sanos que recibieron dosis repetidas de salmeterol y eritromicina, no se observaron cambios clínicamente significativos en los efectos farmacodinámicos al administrar un régimen de dosificación de 500 mg de eritromicina tres veces al día. Sin embargo, en un estudio sobre interacciones de salmeterol-ketoconazol ocurrió un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol. (véase Advertencias y Precauciones e Interacciones)

#### **Fluticasona propionato:**

La biodisponibilidad absoluta de fluticasona propionato en cada uno de los dispositivos inhaladores disponibles ha sido estimada a partir de las comparaciones realizadas en y entre los estudios de los datos farmacocinéticos de las formulaciones inhalada e intravenosa. En sujetos adultos sanos, se ha estimado la biodisponibilidad absoluta para el propionato de fluticasona en Accuhaler®/Diskus® (7,8%), el propionato de fluticasona en Diskhaler (9,0%), el propionato de fluticasona en Evohaler (10,9%), la combinación de salmeterol-propionato de fluticasona en Evohaler (5,3%) y la combinación de salmeterol-propionato de fluticasona en Accuhaler®/Diskus® (5,5%), respectivamente. En los pacientes con asma o EPOC, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado. La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones, e inicialmente es rápida y luego prolongada. El resto de la dosis inhalada puede tragarse, pero contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad en agua y al metabolismo presistémico, lo que resulta en una disponibilidad oral de menos del 1%. La exposición sistémica aumenta linealmente al aumentar la dosis inhalada. La disposición de fluticasona propionato se caracteriza por una depuración plasmática alta (1150 mL/min), un volumen grande de distribución en el

estado estacionario (aproximadamente 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91%). Fluticasona propionato se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito ácido carboxílico inactivo, por la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

La depuración renal de fluticasona propionato es insignificante (<0,2%), y menos del 5% se elimina en forma de metabolito. Se debe tener cuidado al administrar conjuntamente inhibidores conocidos del CYP3A4, ya que existe el potencial de una exposición sistémica aumentada al propionato de fluticasona.

### **Poblaciones de Pacientes Especiales**

#### **BREXOTIDE LF**

El análisis farmacocinético poblacional se realizó utilizando los datos obtenidos en sujetos asmáticos (nueve estudios clínicos realizados con PF y cinco estudios clínicos realizados con salmeterol) y demostró lo siguiente:

- Después de administrar **BREXOTIDE** (50/100 microgramos), se observó un mayor grado de exposición al PF, en comparación con la administración de PF solo (100 microgramos), en adolescentes y adultos (relación de 1,52 [IC del 90% 1,08 – 2,13]) y niños (relación de 1,20 [IC del 90% 1,06 – 1,37]).
- En los niños que recibieron **BREXOTIDE** (50/100 microgramos), se observó un mayor grado de exposición al PF, en comparación con los adolescentes y adultos (relación de 1,63 [IC del 90% 1,35 – 1,96]).
- Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; sin embargo, no se observaron diferencias en los efectos producidos en el eje HHS en los estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración, en los cuales se comparó **BREXOTIDE** (50/100 microgramos) y PF (100 microgramos), tanto en adolescentes y adultos como en niños.
- Al administrar la dosis más alta de **BREXOTIDE** (50/500 microgramos), el grado de exposición al PF fue similar al observado con la dosis equivalente de PF solo.
- En los niños que recibieron **BREXOTIDE** (50/100 microgramos), se observó un mayor grado de exposición al salmeterol, en comparación con los adolescentes y adultos (relación de 1,23 [IC del 90% 1,10 – 1,38]).

Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; sin embargo, no se observaron diferencias en los efectos cardiovasculares o reportes de temblores, entre adultos, adolescentes y niños, en los estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración.

#### **Información Preclínica**

Salmeterol xinafoato y fluticasona propionato se han evaluado extensamente en estudios de toxicidad en animales. Sólo ocurrieron toxicidades significativas con dosis muy superiores a las dosis recomendadas para uso en humanos, y fueron las esperadas para un agonista  $\beta_2$  adrenérgico potente y para un glucocorticosteroide. Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han mostrado toxicidad genética potencial. En estudios a largo plazo, el salmeterol xinafoato indujo tumores benignos del músculo liso en el mesovario de ratas y en el útero de ratones.

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores inducidos farmacológicamente. No se considera que el salmeterol represente un riesgo oncogénico significativo para el hombre.

La coadministración conjunta de salmeterol y fluticasona propionato resultó en algunas interacciones cardiovasculares cuando se usaron dosis altas. En ratas, la miocarditis auricular leve y la arteritis focal coronaria fueron efectos transitorios que se resolvieron con la dosificación regular. En perros, los aumentos de la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la administración conjunta que después del salmeterol solo. En los estudios realizados en humanos no se han observado efectos cardíacos adversos severos clínicamente relevantes.

La coadministración conjunta no modificó las toxicidades en animales relacionadas con otras clases.

Se ha demostrado que el propelente HFA134a, que no es un clorofluorocarbonado (CFC), no tiene efectos tóxicos en concentraciones de vapor muy altas, muy por encima de las que probablemente sean experimentadas por los pacientes, en una amplia variedad de especies animales expuestas diariamente durante periodos de dos años.

## **INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

### **Lista de excipientes**

Norflurano (HFA 134a)

### **Almacenamiento**

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

Vuelva a colocar firmemente la cubierta de la boquilla en su posición hasta que haga escuche o sienta un chasquido o "click".

Proteger de la congelación y de la luz solar directa.

Al igual que con la mayoría de los medicamentos inhalados en envases presurizados, el efecto terapéutico de este medicamento puede disminuir cuando el envase está frío.

Envase presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50°C. El envase no debe ser perforado, roto o quemado, incluso cuando esté aparentemente vacío.

No poner el envase metálico en agua.

### **Naturaleza y Contenido del Contenedor**

**BREXOTIDE LF** consiste en una suspensión de salmeterol y fluticasona propionato en el propelente HFA 134a, el cual no es un clorofluorocarburo (CFC). La suspensión está contenida en una lata de aleación de aluminio sellada con una válvula dosificadora. Los envases encajan en un impulsor de plástico que incorpora un orificio atomizador y están equipados con tapas protectoras contra el polvo. **BREXOTIDE LF** ha sido formulado en tres potencias y un tamaño de envase, el cual proporciona 120 dosis por inhalador.

### **Incompatibilidades**

No se ha reportado ninguna.

### **BREXOTIDE LF con Contador de Dosis:**

El envase trae un contador adjunto, el cual muestra cuantas dosis del medicamento quedan. El número es indicado por una ventana.

## Uso y manejo

Como probar su inhalador:

Antes de usarlo por primera vez o si su inhalador no ha sido utilizado durante una semana o más, quite la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la misma, agite bien el inhalador y libere dos puffs en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

Como usar el inhalador:

1. Retire la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la cubierta.
2. Revise el interior y el exterior del inhalador, incluyendo la boquilla, para garantizar que no contenga objetos extraños.
3. Agite enérgicamente el inhalador para garantizar la extracción de cualquier objeto libre, además de lograr la mezcla uniforme de su contenido.
4. Mantenga el inhalador en posición vertical entre los dedos índice y el pulgar, colocando el pulgar en la base, debajo de la boquilla.
5. Exhale profundamente hasta su máxima capacidad, sin que esto le provoque malestar. Luego coloque la boquilla en su boca entre los dientes y cierre los labios su alrededor SIN MORDERLA (sellando la boquilla con sus labios).
6. Inmediatamente después de empezar a inhalar por la boca, oprima firmemente la parte superior del inhalador para liberar la dosis de medicamento; mientras sigue inhalando en forma constante y profunda.
7. Contenga la respiración, retirando el inhalador de su boca y sacando su dedo de la parte superior del inhalador. Continúe manteniendo la respiración el mayor tiempo posible y luego espire lentamente por la nariz.
8. Si usted va a recibir más atomizaciones inmediatamente, mantenga el inhalador en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos 3, 4, 5, 6 y 7.
9. Enjuague su boca con agua después de cada inhalación.
10. Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla presionándola firmemente hasta que se escuche un chasquido o "click" volviendo a su posición original.

### IMPORTANTE:

No se apresure en las etapas 5, 6 y 7. Es importante que empiece a inhalar tan lentamente como le sea posible inmediatamente antes de operar su inhalador.

Practique frente a un espejo durante las primeras veces. Si usted ve "vapor" en la parte superior de su inhalador o en la parte lateral de su boca, debe repetir el proceso a partir de la etapa 2.

Si su médico le ha dado instrucciones diferentes para usar su inhalador, sígalas cuidadosamente. Infórmele a su médico tratante en caso de presentar algún problema con el uso del inhalador.

### Niños:

En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador se recomienda emplear un espaciador o aerocámara.

Los niños pequeños pueden necesitar ayuda y podría ser necesario que un adulto opere el inhalador para ellos. Para facilitar su uso es recomendable la utilización de una aerocámara. Se debe alentar al niño para que exhale, y opere el inhalador inmediatamente después que empiece a inhalar. Practiquen la técnica juntos. Los niños mayores o las personas con manos débiles deben sostener el inhalador con las dos manos. Deben colocar los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y ambos pulgares en la base, debajo de la boquilla.

### Limpieza:

Su inhalador debe limpiarse por lo menos una vez a la semana.

1. Retire la cubierta de la boquilla.
2. No saque el bote del cuerpo de plástico del inhalador.
3. Frote el interior y el exterior de la boquilla y el cuerpo de plástico del inhalador con un trapo seco, un pañuelo desechable o una torunda de algodón.
4. Vuelva a colocar en su lugar la cubierta de la boquilla.

**NO PONGA EL BOTE METÁLICO DENTRO DEL AGUA.**

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

**Presentaciones de venta:**

**BREXOTIDE LF 50/25** mcg: Envases conteniendo 120 inhalaciones

**BREXOTIDE LF 125/25** mcg: Envases conteniendo 120 inhalaciones

**BREXOTIDE LF 250/25** mcg: Envases conteniendo 120 inhalaciones

**BREXOTIDE LF no contiene alcohol en su formulación.**

**BREXOTIDE LF no deteriora la capa de ozono.**

**Número de la versión: GDS37/IPI20**

**Las marcas registradas son propiedad o se manejan bajo licencia del grupo de compañías de GSK.**

**ETEX**