

19986/03

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA
AURITUSS 25/250 - 25/125 - 25/250
AEROSOL PARA INHALACION

COMPOSICIÓN:

Cada dosis (inhalação) entrega:

Salmeterol (como xifonato)	25 mcg	ó	25 mcg	ó	25 mcg
Fluticasona propionato	50 mcg	ó	125 mcg	ó	250 mcg

Excipientes: Lecitina, tricloromonofluormetano, diclorodifluormetano.

Los broncodilatadores adrenérgicos, como el salmeterol, actúan estimulando los receptores β_2 -adrenérgicos en los pulmones para relajar el músculo liso bronquial, aliviando de este modo el broncoespasmo. Se cree que esta acción es consecuencia del aumento en la producción de 3,5-adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la subsiguiente reducción de la concentración del calcio intracelular provocada por la activación de la enzima adenilato ciclasa, enzima que cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a AMPc. El aumento de las concentraciones de AMPc, además de relajar el músculo liso bronquial, inhibe la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

La fluticasona propionato ejerce una acción agonista sobre los receptores de glucocorticoides, por los cuales presenta una alta afinidad. Este fármaco es muy selectivo, ya que su acción sobre los receptores de mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos es prácticamente nula. Su afinidad por los receptores de glucocorticoides es 18 veces mayor que la de dexametasona, casi el doble que la de beclometasona propionato y 3 veces mayor que la de budesonida.

Los efectos clínicos de la fluticasona administrada como inhalador se deben más a su acción local directa que a la acción indirecta por vía sistémica de la porción absorbida. Aunque el mecanismo de acción de la fluticasona en el tratamiento del asma no ha sido bien dilucidado, se piensa que su acción antiinflamatoria contribuye a su eficacia. También se ha visto que los glucocorticoides inhiben los mastocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Además, este tipo de fármacos inhibe la producción o secreción de mediadores de la inflamación, como la histamina, leucotrienos, citoquinas y eicosanoides.

FARMACOCINETICA:

El salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo tanto, los niveles plasmáticos no predicen el efecto terapéutico. La absorción sistémica es rápida después de la administración del aerosol, sin embargo, los niveles plasmáticos a las dosis recomendadas son muy bajos o indetectables. El comienzo de la acción ocurre aproximadamente a los 10 a 20 minutos después de la administración y el tiempo para alcanzar el efecto máximo es de 3

Laboratorios Recalcine S.A. - Av. Vicuña Mackenna 1094, Santiago, Chile - Fono: 6345094 - Fax: 6359056
JIA

a 4 horas, sin embargo, aproximadamente el 80% del aumento máximo del volumen de expiración forzado en 1 segundo (FEV_1) ocurre dentro de 1 hora después de la administración.

El salmeterol es una droga de acción prolongada, con una duración de la acción de aproximadamente 12 horas.

Después de la administración crónica de una dosis inhalada de 42 mcg dos veces al día, el salmeterol fue detectado en el plasma dentro de 5 a 10 minutos en seis pacientes asmáticos; las concentraciones plasmáticas fueron muy bajas, con concentraciones máximas de 150 pg/ml y ninguna acumulación con dosis repetidas. Dosis mayores inhaladas dieron como resultado niveles plasmáticos proporcionalmente mayores. En estos pacientes, una segunda concentración máxima de 115 pg/ml ocurrió aproximadamente a los 45 minutos, probablemente debido a la absorción de la porción de dosis tragada.

El salmeterol xinafoato, una sal iónica, se disocia en solución de manera que ambas mitades, el salmeterol y el ácido 1-hidroxi-2-naftoico (xinafoato), se absorben, distribuyen, metabolizan y excretan independientemente. El salmeterol base es extensamente metabolizado por hidroxilación, con la consecuente eliminación predominantemente en las heces. La mitad xinafoato no tiene actividad farmacológica aparente, se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (>99%) y tiene una vida media de eliminación de 11 días.

La farmacocinética del salmeterol base no ha sido estudiada en pacientes ancianos ni en pacientes con daño hepático o renal. Debido a que el salmeterol es principalmente biotransformado por el metabolismo hepático, la disfunción hepática podría llevar a una acumulación de salmeterol en el plasma. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad hepática deben ser estrechamente monitoreados.

Luego de la administración de fluticasona propionato por inhalación, sólo se absorbe una porción de la dosis debido a que el resto no alcanza a llegar al árbol bronquial sino que se deposita en la mucosa bucal y laringe, siendo posteriormente deglutido. La fracción absorbida sufre una metabolización de primer paso hepático y en la pared del intestino.

Debido a la baja cantidad que se absorbe mediante esta vía, los datos farmacocinéticos disponibles se refieren a estudios en los cuales la fluticasona ha sido administrada por vía oral o intravenosa.

La fluticasona se absorbe pobremente desde el tracto respiratorio y gastrointestinal, tiene un volumen de distribución promedio de 4,2 L/kg y se une altamente a las proteínas plasmáticas (91%). Su metabolismo es principalmente hepático donde, vía citocromo P450 CYP3A4 se transforma en un ácido 17 β carboxílico inactivo, el cual es su metabolito principal. Se ha descrito que su vida media de eliminación plasmática fluctúa entre 3 y 7,8 hrs.

La vía de eliminación de la fluticasona es principalmente a través de las heces, tanto como droga inalterada como en la forma de metabolitos y sólo aproximadamente un 5% de estos metabolitos se elimina por vía renal. El inicio del efecto terapéutico comienza luego de 24 horas de administrado y su efecto máximo ocurre luego de 1 a 2 semanas de tratamiento.

INDICACIONES:

Su uso está indicado para el tratamiento de mantención de pacientes con asma, en donde el empleo de una combinación (broncodilatador y corticoide inhalado) es apropiada.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Inhalación oral.

Dosis habitual en adultos y niños mayores de 12 años:

Prevención del broncoespasmo asociado al asma:

2 inhalaciones de salmeterol 25 mcg / fluticasona propionato 50 mcg dos veces al día, en la mañana y en la tarde (cada 12 horas) ó

2 inhalaciones de salmeterol 25 mcg / fluticasona propionato 125 mcg dos veces al día, en la mañana y en la tarde (cada 12 horas) ó

2 inhalaciones de salmeterol 25 mcg / fluticasona propionato 250 mcg dos veces al día, en la mañana y en la tarde (cada 12 horas).

Los pacientes deben recibir la asociación de salmeterol/fluticasona propionato que contenga la dosis de fluticasona propionato apropiada para la severidad de su enfermedad.

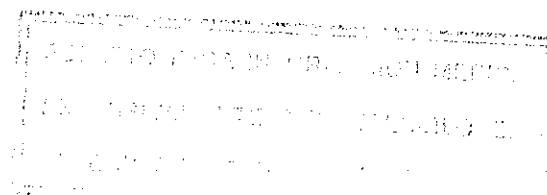
Dosis pediátrica habitual:

Niños de 4 años en adelante: 2 inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de fluticasona 2 veces al día no se tiene datos sobre el empleo de este producto en niños menores de 4 años.

Para un beneficio óptimo, este medicamento debe administrarse con regularidad, aun cuando el paciente se encuentre asintomático.

Los pacientes deben ser evaluados regularmente, con la finalidad de constatar que la concentración que estén recibiendo continúe siendo la óptima y que ésta sólo sea modificada bajo la supervisión médica. La dosis debe ajustarse a la dosis mínima que mantenga un control eficaz de los síntomas.

No es necesaria la disminución de la dosis en pacientes ancianos o en aquellos con disfunción renal. No hay datos disponibles sobre el uso de este medicamento en pacientes con disfunción hepática.



CONTRAINDICACIONES:

Su uso está contraindicado en los siguientes casos:

- Antecedentes de hipersensibilidad a la fluticasona o salmeterol.
- Herpes simple ocular o infecciones sistémicas por hongos, bacterias, parásitos o virus no tratadas.
- Tuberculosis pulmonar activa o latente.
- Como tratamiento primario del status asmaticus u otros episodios agudos del asma donde se requieran medidas intensivas.
- Niños menores de 4 años de edad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Este medicamento no debe utilizarse para tratar los síntomas del asma aguda, por lo cual es importante que los pacientes tengan disponible un broncodilatador beta-adrenérgico de acción rápida y de corta duración (por ej., salbutamol inhalador), el que debería utilizarse sólo para el alivio de los ataques agudos de asma.
- La necesidad de aumentar la frecuencia de administración de los broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas del asma indica que existe un deterioro del control del asma.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma constituye un riesgo de vida potencial, por lo que el paciente debe someterse a una evaluación médica de urgencia. En este caso debe considerarse la posibilidad de incrementar la terapia con corticosteroides.

- El tratamiento con este inhalador no debe ser interrumpido abruptamente. Además, este medicamento debe administrarse regularmente para obtener los beneficios óptimos, aún cuando el paciente se encuentre asintomático.
- Existen datos insuficientes sobre el uso de salmeterol y fluticasona propionato durante el embarazo y lactancia en humanos, siendo imposible la correcta evaluación de los posibles efectos dañinos. Por lo tanto, el uso de este medicamento durante el embarazo y lactancia estaría indicado sólo si los potenciales beneficios sobre la madre superan los potenciales riesgos sobre el feto o lactante.
- Este medicamento debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares severas (incluyendo anormalidades del ritmo cardíaco), hipertensión, diabetes mellitus, hipokalemia no tratada, trastornos convulsivos o tirotoxicosis.
- La terapia beta₂ agonista sistémica puede producir una hipokalemia potencialmente seria, no obstante, después de la inhalación de dosis terapéuticas de la asociación, los niveles plasmáticos de salmeterol son muy bajos.
- Al igual que con otras terapias de inhalación, algunos pacientes pueden experimentar un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato del asma después de la

dosificación. En este caso, la terapia debe ser discontinuada inmediatamente, el paciente debe ser evaluado y, si es necesario, se debe instituir una terapia alternativa.

- Se debe informar inmediatamente al médico si la dificultad para respirar persiste o si la condición empeora después del uso de este medicamento.
- Este medicamento no es un sustituto de los corticosteroides sistémicos, por lo que éstos no deben ser discontinuados o reducidos cuando se inicia la terapia con salmeterol/fluticasona inhalador.
- Se debe tener especial precaución con los pacientes que sean transferidos a la terapia con corticosteroides por inhalación, particularmente si hay cualquier razón para suponer que la función adrenal ha sido alterada por una terapia esteroidea sistémica previa.
- Diversos efectos sistémicos pueden llegar a presentarse con el uso de cualquier corticosteroide por inhalación, particularmente a dosis altas prescritas por períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos ocurran es mucho menor que con el uso de corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen: supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que la dosis de los corticosteroides inhalados sea ajustada a la dosis más baja con la cual se mantenga el control eficaz del asma.
- Se debe considerar la necesidad de una terapia de corticosteroides sistémicos adicional durante períodos de estrés o de cirugía electiva.
- Los beneficios de la terapia con fluticasona propionato por inhalación deberían minimizar la necesidad de esteroides orales, no obstante, los pacientes transferidos a partir de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de una reserva adrenal alterada durante un tiempo considerable. Los pacientes que han requerido dosis altas de terapia corticosteroidea de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. La posibilidad de daño residual siempre se debe tener presente en situaciones de emergencia y electivas que probablemente producirán estrés, por lo que se debe considerar una terapia corticosteroidea apropiada. El grado de daño adrenal puede requerir la evaluación de un especialista antes de los procedimientos electivos.

INTERACCIONES:

Debido a las concentraciones plasmáticas tan bajas alcanzadas después de la inhalación de la dosis, las interacciones medicamentosas clínicamente significativas generalmente son poco probables. No obstante, se ha descrito que podrían ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

- Antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO): Se debe tener extrema precaución dentro de las 2 semanas posteriores a la discontinuación o si los medicamentos están siendo corrientemente usados. La acción del salmeterol sobre el sistema vascular puede ser potenciada por estos agentes.
- Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, sistémicos: Se debe tener precaución, ya que estos medicamentos pueden producir un broncoespasmo severo en los pacientes asmáticos. Los efectos pulmonares de los beta-agonistas pueden ser bloqueados por

estas drogas. Los bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosselectivos pueden ser una alternativa más segura.

- Diuréticos depletors de potasio o diuréticos tiazídicos: Se recomienda tener precaución durante la coadministración. Los cambios en el ECG o la hipokalemia pueden ser empeorados agudamente por estos agentes.
- Ketoconazol o inhibidores del citocromo P450: El uso concomitante puede aumentar las concentraciones de fluticasona.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

Broncoespasmo, paradójico (tos; dificultad para respirar, respiración agitada, sensación de estrechez en el pecho, asma) - podría ser de riesgo de vida, por lo que necesitaría un tratamiento inmediato; eosinofilia (heces negras alquitranadas; dolor en el pecho; escalofríos; tos; fiebre; dolor o dificultad al orinar; respiración agitada; dolor de garganta; úlceras o manchas blancas en los labios o en la boca; inflamación de las glándulas; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); neuropatía (ardor, hormigueo, adormecimiento o dolor en las manos, brazos, pies o piernas); rash vasculítico.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Dolor de cabeza; sensación de ahogo; estridor y espasmo, irritación o hinchazón laríngea; faringitis (dolor corporal; congestión; tos; sequedad o ulceración de la garganta; fiebre; ronquera; aumento de la secreción nasal; sensibilidad e inflamación de las glándulas del cuello; dificultad para tragar; cambios en la voz); infección del tracto respiratorio superior (tos; fiebre; estornudos; dolor de garganta); inflamación respiratoria superior.
- Incidencia menos frecuente: Bronquitis (tos productiva; dificultad para respirar; respiración agitada; sensación de estrechez en el pecho; asma); sangre en la mucosa nasal; candidiasis (manchas blancas en la boca, garganta o lengua); dolor en el pecho; tos; diarrea; disfonía (ronquera; dolor de garganta; cambios en la voz); malestar y dolor gastrointestinal; queratitis o conjuntivitis (irritación o inflamación de los ojos); dolor muscular; náuseas; nerviosismo; palpitaciones (latidos cardíacos o pulso rápido, irregular o fuerte); ritmo cardíaco rápido; rinitis; rinorrea; sinusitis; alteraciones del sueño; temblores; infección gastrointestinal viral (dolor abdominal o estomacal; diarrea; pérdida del apetito; náuseas; debilidad); infección respiratoria viral (síntomas de tipo gripal).

SOBREDOSIS:

La sobredosis con salmeterol resultaría en una exageración de los efectos adversos farmacológicos asociados con los agonistas beta-adrenérgicos, incluyendo taquicardia y/o

arritmia, temblor, dolor de cabeza y calambres musculares. La sobredosis con salmeterol puede llevar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, lo cual puede provocar arritmias ventriculares. Otros signos de sobredosis pueden incluir hipokalemia e hiperglicemia.

El tratamiento de la sobredosis consiste en discontinuar la terapia con salmeterol y con cualquier otro broncodilatador adrenérgico e instaurar un tratamiento de mantención. En casos necesarios (taquiarritmias) se puede administrar un agente bloqueador beta-adrenérgico cardiosselectivo, sin embargo, se debe tener precaución porque los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inducir un broncoespasmo. Además, se debe establecer un cuidadoso monitoreo del paciente, especialmente de la función cardiovascular. Se recomienda el monitoreo cardíaco.

Si el tratamiento es suspendido debido a la sobredosis del beta agonista, se debe considerar la provisión de una terapia esteroidal de reemplazo apropiada.

La inhalación aguda de dosis excesivas de fluticasona propionato puede llevar a una supresión temporal de la función adrenal. Esta condición no necesita acciones de emergencia cuando existe una recuperación de la función adrenal en unos pocos días, lo cual puede verificarse a través de las mediciones del cortisol plasmático. Sin embargo, si se continúa administrando una dosis más alta que la recomendada por períodos prolongados, puede haber algún grado de supresión adrenal. En estos casos, el monitoreo de la reserva adrenal puede ser necesario.

En caso de sobredosis de fluticasona propionato se recomienda suspender la terapia temporalmente, para luego continuarla a una dosis adecuada para el control de los síntomas.

PRESENTACION:

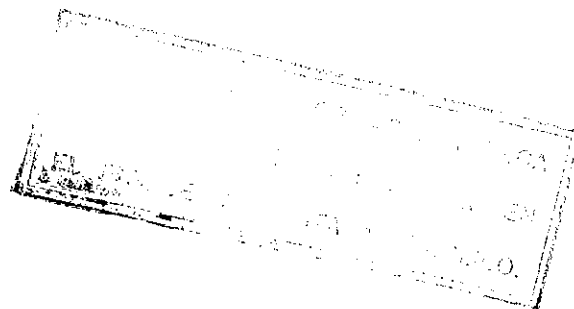
Frasco aerosol que contiene 60, 120 y 200 dosis. Incluye boquilla adicional Neo-Haler.

ALMACENAMIENTO:

Guardar en un lugar, a no más de 25°C, al abrigo de la luz solar y del calor directo.

No refrigerar ni almacenar a menos de 8°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.



BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 22nd Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2002, p. 1527-1531.
- "USP DI, Advice for the Patient", 22nd Edition, Vol II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2002, p. 789-791.
- "Physicians' Desk Reference" 56th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2002, p. 1448-1454.
- "AHFS Drug Information", Gerald K.McEvoy, Pharm. D., Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2002, p. 2929-2931, 1305-1313.
- RxList Monographs, The Internet Drug Index, Patient Monograph
<http://www.rxlist.com/>

