

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BREXOTIDE DISKUS POLVO PARA INHALACIÓN

Salmeterol/Fluticasona propionato

NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

BREXOTIDE DISKUS POLVO PARA INHALACION

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 60 alvéolos colocados en forma regular, conteniendo cada uno 50 mcg de salmeterol en forma de salmeterol xinafoato y 100 mcg de fluticasona propionato.

Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 60 alvéolos colocados en forma regular, conteniendo cada uno 50 mcg de salmeterol en forma de salmeterol xinafoato y 250 mcg de fluticasona propionato.

Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 60 alvéolos colocados en forma regular, conteniendo cada uno 50 mcg de salmeterol en forma de salmeterol xinafoato y 500 mcg de fluticasona propionato.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

DETALLES CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Esto puede incluir:

- Pacientes bajo dosis de mantenimiento efectivas de β -agonistas de acción larga y corticosteroides inhalados.
- Pacientes sintomáticos bajo tratamiento actual con corticosteroides inhalados.
- Pacientes tratados con broncodilatadores con regularidad que necesitan corticosteroides inhalados.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

BREXOTIDE DISKUS polvo 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 250/50 mcg y 500/50 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

BREXOTIDE DISKUS es exclusivamente para inhalación.

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

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, para que la potencia de **BREXOTIDE** 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 DISKUS** dos veces al día, la titulación a la dosis efectiva más baja puede incluir la administración de **BREXOTIDE DISKUS** una vez al día, cuando el paciente requiera de un agonista β_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 DISKUS** que contenga la dosis adecuada de fluticasona propionato para la severidad de su enfermedad.

Si alguno de los pacientes no está siendo controlado adecuadamente con una monoterapia con corticoesteroides inhalados, la sustitución por **BREXOTIDE DISKUS**, a una dosis corticosteroide terapéuticamente equivalente, podría producir una mejora en el control del asma. En aquellos pacientes cuya asma esté siendo controlada aceptablemente con una monoterapia con corticoesteroides inhalados, la sustitución por **BREXOTIDE DISKUS** podría permitir una reducción en la dosificación del corticosteroide mientras se mantiene el control del asma. Para obtener información adicional, por favor consultar la sección 'Farmacodinamia'.

Dosis Recomendadas:-

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores:-

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de fluticasona propionato) dos veces al día.

o

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 250 mcg de fluticasona propionato) dos veces al día.

o

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 500 mcg de fluticasona propionato) dos veces al día.

Niños de 4 años de edad y mayores:

En este grupo solo se recomienda el uso de BREXOTIDE DISKUS 100/50 mcg

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de fluticasona propionato) dos veces al día.

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

La dosis máxima autorizada de Fluticasona propionato entregados por **BREXOTIDE DISKUS** en niños es 100 mcg dos veces al día.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 250/50 mcg y 500/50 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC

Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de una inhalación (250/50 mcg a 500/50 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 o en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

CONTRAINDICACIONES

BREXOTIDE DISKUS está contraindicado en los pacientes con una historia de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes (véase *Lista de excipientes*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO

El manejo del asma debe realizarse de acuerdo con un programa por etapas, y la respuesta del paciente debe monitorearse y mediante pruebas de función pulmonar.

BREXOTIDE DISKUS 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 para una crisis de asma aguda.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán 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 DISKUS** no ha podido lograr el control adecuado del asma, el paciente debe ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con **BREXOTIDE DISKUS** no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con **BREXOTIDE DISKUS**, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (véase Efectos Adversos). 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 DISKUS** debe administrarse con precaución en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

BREXOTIDE DISKUS debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos 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 DISKUS** debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, **BREXOTIDE DISKUS** debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que estos efectos se produzcan que cuando se administran corticoesteroides orales (véase Sobredosis). Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, deterioro suprarrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides (véase Sobredosis).

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

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con Fluticasona propionato inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

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, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia (véase Efectos Adversos). Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos,

incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos (véase Interacciones).

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a **SEREVENT**. 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 **SEREVENT**. (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 /Diskus o Evohaler 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 β_2 , tales como temblores, palpitaciones subjetivas y cefaleas, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia (véase *Reacciones Adversas*).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTROS TIPOS DE INTERACCIONES

Deben evitarse los betabloqueadores tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones imperiosas para su uso.

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

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) es capaz de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores de la isoenzima 3A4, del citocromo P450, producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol)

en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (por ejemplo, ketoconazol), ya que existe un riesgo de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y **SEREVENT** produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1,4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

EMBARAZO Y 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 realizados en animales para evaluar la toxicidad en la reproducción, ya sea con el fármaco administrado como monoterapia o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados a niveles excesivos de exposición sistémica a un glucocorticoesteroide y a un potente agonista de los receptores β_2 adrenérgicos.

La vasta experiencia clínica que se tiene con estas clases de fármacos no ha revelado indicios de que los efectos estén relacionados con la administración de dosis terapéuticas.

Después de administrar dosis terapéuticas inhaladas, las concentraciones plasmáticas de salmeterol y propionato de fluticasona son muy bajas, por lo cual es probable que sean correspondientemente bajas en la leche materna humana. Esta teoría se encuentra sustentada por estudios realizados en animales lactantes, en los cuales se detectaron bajas concentraciones medicamentosas en la leche. No se dispone de información relacionada con 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 CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

No se han realizado estudios específicos del efecto del **BREXOTIDE DISKUS** en las actividades indicadas anteriormente, pero el perfil farmacológico de ambos fármacos no indica la existencia de algún 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$). 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 estos 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 especiales para su uso)

Poco comunes: Temblor. (Véase Advertencias y Precauciones especiales para su uso)

Trastornos Cardíacos

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

Raros: arritmias cardíacas 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)

SOBREDOSIS

A continuación se presenta la información disponible en cuanto a sobredosificaciones con **BREXOTIDE DISKUS**, salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los signos y síntomas esperados de la sobredosificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación β_2 adrenérgica excesiva, incluyendo temblor, cefalea, taquicardia, aumentos en la tensión 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 aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas podría ocasionar una supresión temporal del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Por lo general, no es necesario llevar a cabo ninguna acción de emergencia, ya que normalmente la función suprarrenal se recupera en pocos días.

Si se siguen administrando dosis de **BREXOTIDE DISKUS** superiores a las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se produzca una supresión corticosuprarrenal significativa. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de crisis suprarrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis superiores a las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas se incluye hipoglucemia asociada con disminución de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que tienen el potencial de desencadenar una crisis suprarrenal aguda se incluyen: exposición a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosificación del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de **BREXOTIDE DISKUS** superiores a las aprobadas. Es importante que se revise la terapia con regularidad y se disminuya la dosificación a la dosis más baja aprobada, con la cual se mantenga un control eficaz de la enfermedad (véase Dosis y Administración).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS FARMACODINAMIA

Asma

Estudio Clínico Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART)

El Estudio Clínico Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en Estados Unidos 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 tenían 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, entubación 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)	P 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) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

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

^b 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

En un estudio a gran escala de doce meses de duración (Logrando un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control], GOAL), realizado en 3416 pacientes asmáticos, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de **BREXOTIDE** frente a una monoterapia con un corticoesteroide inhalado, en lo concerniente al logro de niveles predefinidos de control del asma. El régimen de tratamiento se aumentó progresivamente cada 12 semanas, hasta que se logró un ^{###}‘Control total’ o se alcanzó la dosis más alta del fármaco del estudio. Uno de los requisitos era que el control se

mantuviera durante cuando menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. En el estudio se demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con **BREXOTIDE** logró un asma [#]‘Bien controlada’, en comparación con 59% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- 41% de los pacientes tratados con **BREXOTIDE** logró un ^{##}‘Control total’ del asma, en comparación con 28% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

Estos efectos se observaron en una etapa más temprana del tratamiento con **BREXOTIDE**, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, y a una dosificación más baja del corticoesteroide inhalado.

En el estudio GOAL también se demostró que:

- La tasa de exacerbaciones fue 29% más baja con el tratamiento con **BREXOTIDE** que con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- El logro de un asma ‘Bien controlada’ y ‘Totalmente controlada’ mejoró la Calidad de Vida (CdVQoL). El 61% de los pacientes notificó un deterioro mínimo o nulo en la QoL, cuantificado mediante un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, después de administrar el tratamiento con **BREXOTIDE**, en comparación con un 8% en la línea basal.

[#]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’), se utiliza un agonista beta de acción corta, durante 2 días o menos y hasta 4 ocasiones por semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

^{##}Control total del asma; sin síntomas, sin uso de agonistas beta de acción corta, función pulmonar igual o mayor al 80% del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

En dos estudios ulteriores, se han demostrado mejoras en la función pulmonar y en el porcentaje de días libres de síntomas, así como una reducción en el uso de medicamentos de rescate, a una dosis de corticoesteroides inhalados 60% menor con **BREXOTIDE**, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, manteniendo al mismo tiempo el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, cuantificada mediante una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar.

Estudios adicionales han demostrado que el tratamiento con **BREXOTIDE** mejora significativamente los síntomas asmáticos y la función pulmonar, y reduce el uso de medicamentos de rescate, en comparación con las monoterapias con los componentes individuales y el placebo. Los resultados obtenidos del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con la administración de **BREXOTIDE**, en estos criterios de valoración, se mantienen durante un periodo de cuando menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción a una reversibilidad de 10% a un agonista β_2 de acción corta:

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 meses, se ha demostrado que el uso periódico de **BREXOTIDE**, tanto de 50/250 microgramos como de 50/500 microgramos, mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la disnea y el uso de medicamentos de rescate. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos con EPOC que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un agonista β_2 de acción corta:

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 y 12 meses, se ha demostrado que el uso periódico de **BREXOTIDE** 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la disnea y el uso de medicamentos de rescate. A lo largo de un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, así como la necesidad de instituir ciclos adicionales de tratamiento con corticoesteroides orales. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

La formulación **BREXOTIDE** 50/500 microgramos fue efectivo en mejorar la función pulmonar y el estado de salud, y en reducir el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores actuales como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de **BREXOTIDE** Accuhaler/DISKUS dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/DISKUS dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/DISKUS dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF_1 en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con **BREXOTIDE** frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	BREXOTIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0,879 (0,73 - 1,06) 0,180	1,060 (0,89 - 1,27) 0,525	0,825 (0,68 - 1,00) 0,052 ¹
Índice de Riesgo de BREXOTIDE 50/500 vs	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

componentes (ICs) valor p				
------------------------------	--	--	--	--

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, **BREXOTIDE** redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, $p=0.052$; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con Salmeterol comparado con placebo, durante 3 años de tratamiento, hubo una reducción de 12%, ($p=0.180$), en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa. Así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo ($p=0.525$).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, $p=0.031$) en la comparación de **BREXOTIDE** frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6,0% en el grupo tratado con placebo, 6,1% en el grupo tratado con salmeterol, 6,9% en el grupo tratado con PF y 4,7% en el grupo tratado con **BREXOTIDE**.

BREXOTIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p<0,001$), en comparación con el placebo. **BREXOTIDE** redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, $p=0,002$), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, $p=0,024$). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p<0,001$) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p<0,001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con **BREXOTIDE**, fue de -3,1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4,1 a -2,1; $p<0,001$), de -2,2 unidades ($p<0,001$) en comparación con el salmeterol y de -1,2 unidades ($p=0,017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF₁ fueron superiores en los sujetos tratados con **BREXOTIDE** que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p<0,001$). Además, **BREXOTIDE** fue más efectivo que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF₁ (diferencia promedio de 50 mL, $p<0,001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, $p<0,001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12,3% en el grupo tratado con placebo, 13,3% en el grupo tratado con salmeterol, 18,3% en el grupo tratado con PF y 19,6% en el grupo tratado con **BREXOTIDE** (Índice de riesgo en la comparación **BREXOTIDE** frente a placebo: 1,64,

IC del 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con **BREXOTIDE**. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5,1% en el grupo que recibió placebo, 5,1% en el grupo que recibió salmeterol, 5,4% en el grupo que recibió PF y 6,3% en el grupo que recibió **BREXOTIDE**; Índice de riesgo en la comparación **BREXOTIDE** frente a placebo: 1,22, IC del 95%: 0,87 a 1,72, $p = 0,248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardíacos.

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 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 enfermedad. **BREXOTIDE** puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes que reciben terapia concurrente con agonistas beta y corticosteroide inhalado. A continuación se comentan los mecanismos respectivos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:

El salmeterol es un agonista selectivo β_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 histaminas, y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, la cual dura por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los β_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 D₂.

En el hombre, el salmeterol inhibe la fase temprana y tardía de la respuesta a los alérgenos inhalados; ésta última 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 la 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 desde 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 incremento normal en la prueba de estimulación. Sin embargo, cierto grado de insuficiencia residual de la reserva adrenal, ocasionada por un tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable, y debe tenerse en mente (*véase Advertencias y Precauciones*).

FARMACOCINÉTICA

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 compuestos.

Por tanto, para propósitos farmacocinéticos, cada componente puede considerarse por separado.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, entrecruzado, controlado con placebo y realizado en 15 sujetos sanos, la coadministración de **SEREVENT** (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_{max} 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 **SEREVENT** 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 **SEREVENT** 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, solo se tienen 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 hidroxinaftoico 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 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 α -hidroxisalmeterol (oxidación alifática), a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Sin embargo, 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 posológico de 500 mg de eritromicina tres veces al día.

Fluticasona propionato:

La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona 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 pacientes que padecen 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, 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 cual produce una disponibilidad oral inferior a 1%. Al aumentar la dosificación por inhalación, se produce un aumento lineal en la exposición sistémica. La eliminación de propionato de fluticasona se caracteriza por una depuración plasmática considerable (1150 mL/min), un gran volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. Su grado de fijación a proteínas plasmáticas es moderadamente alto (91%). 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. La depuración renal de propionato de fluticasona es insignificante (<0.2%) y menos del 5% se depura como metabolito. Se debe tener cuidado al coadministrar inhibidores conocidos de la CYP3A4, ya que existe un riesgo potencial de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Poblaciones de Pacientes Especiales

BREXOTIDE DISKUS:

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** (100/50 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 tomaron **BREXOTIDE** (100/50 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** (100/50 microgramos) y PF (100 microgramos), tanto en adolescentes y adultos como en niños.
- Al administrar la dosis más alta de **BREXOTIDE** (500/50 microgramos), el grado de exposición al PF fue similar al observado con la dosis equivalente de PF solo.
- En los niños que tomaron **BREXOTIDE** (100/50 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 notificaciones de temblores, entre adultos, adolescentes y niños, en los estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración.

Datos Preclínicos de Seguridad

En análisis de toxicidad realizados en animales, se han efectuado extensas evaluaciones del xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. Se observaron toxicidades significativas sólo a dosis superiores a las recomendadas para uso en seres humanos, las cuales fueron las esperadas para un glucocorticoesteroide y un potente agonista de receptores beta₂ adrenérgicos. Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han mostrado toxicidad genética potencial.

En estudios realizados a largo plazo, el xinafoato de salmeterol indujo la aparición de tumores benignos del músculo liso en el mesovario de ratas y útero de ratonas.

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

La coadministración de salmeterol y propionato de fluticasona ocasionó algunas interacciones cardiovasculares a dosis altas. En ratas, la arteritis coronaria focal y miocarditis auricular de grado leve fueron efectos transitorios que se resolvieron al administrar un régimen posológico periódico. En perros, los aumentos en la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la coadministración, en comparación con la

monoterapia con salmeterol. En estudios realizados en seres humanos, no se han observado efectos adversos graves, de tipo cardíaco, clínicamente significativos.

En animales, la coadministración no modificó otras toxicidades relacionadas con la clase.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Lactosa (la cual contiene proteína de leche).

Incompatibilidades

Ninguna comunicada.

Precauciones Especiales para el Almacenamiento

No almacenar a temperaturas por arriba de 30°C.

Almacenar en un lugar seco.

No exceda la dosis establecida.

Mantenga este producto fuera del alcance de los niños.

Instrucciones de Uso/Manejo

El dispositivo **DISKUS** libera un polvo que es inhalado en los pulmones.

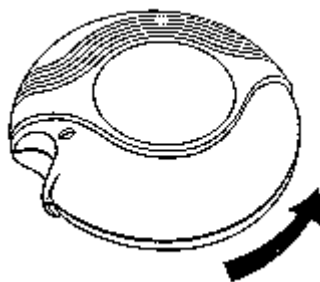
Al deslizar la palanca, el dispositivo se abre y queda listo para usarse. Luego la boquilla se coloca en la boca, con los labios cerrados alrededor de la misma. Posteriormente, se puede inhalar la dosis y luego se cierra el dispositivo.

El dosímetro instalado en el **DISKUS** le indica cuántas dosis quedan disponibles.

Instrucciones para usar su BREXOTIDE DISKUS

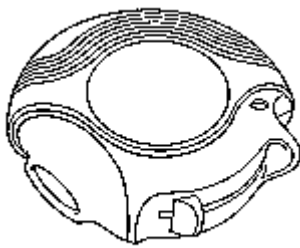
CERRADO

Cuando saque su Diskus de su caja, éste se encontrará en la posición de cerrado.



ABIERTO

Un dispositivo **DISKUS** nuevo contiene 60 dosis de su medicina, en forma de polvo y protegidas de manera individual. El dosímetro le indica cuántas dosis quedan disponibles.



Cada una de las dosis fue medida con precisión y protegida en cuanto a higiene. No requiere mantenimiento ni recarga.

El dosímetro que se localiza en la parte superior de su **DISKUS** le indica cuántas dosis quedan disponibles. Los números del 5 al 0 aparecerán en ROJO, con el fin de advertirle cuando sólo queden pocas dosis disponibles.

El dispositivo **DISKUS** es fácil de usar. Cuando necesite una dosis, sólo siga los cinco simples pasos que se ilustran a continuación:

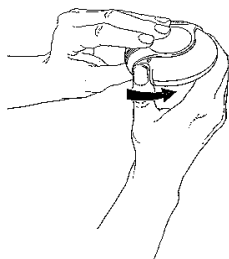
1. Abrir.
2. Deslizar.
3. Inhalar.
4. Cerrar.
5. Enjuagar.

Cómo funciona su DISKUS

Al deslizar la palanca de su **DISKUS**, se abre un pequeño orificio en la boquilla y se libera una dosis para que usted pueda inhalarla. Cuando cierra su **DISKUS**, la palanca regresa automáticamente a su posición original, quedando lista para cuando requiera la próxima dosis. El estuche externo protege su **DISKUS** cuando no lo utiliza.

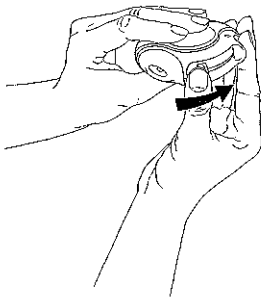
1. Abrir - Cómo usar el DISKUS.

Para abrir su **DISKUS**, sostenga el estuche externo en una mano y coloque el pulgar de la otra sobre la parte diseñada para este dedo. Empuje su pulgar hacia afuera tanto como sea posible.



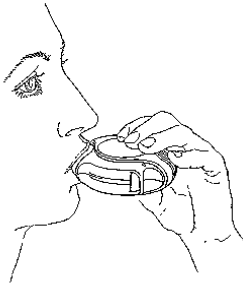
2. Deslizar.

Sostenga su Diskus con la boquilla apuntando hacia usted. Deslice la palanca hacia afuera tanto como sea posible - hasta que se escuche un clic. Su Diskus ya está listo para usarse. Cada vez que la palanca vuelve a su posición original, queda disponible una nueva dosis para inhalación. Esto se muestra en el dosímetro. No juegue con la palanca, ya que ésta libera dosis que serán desperdiciadas.



3. Inhalar

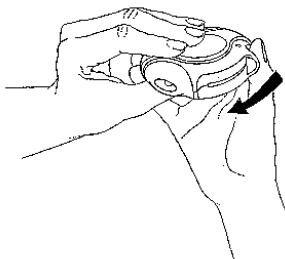
- ☐ Antes de comenzar a inhalar la dosis, lea cuidadosamente toda esta sección.
- ☐ Sostenga el dispositivo **DISKUS** lejos de su boca. Exhale tanto como le sea cómodo. Recuerde - nunca exhale dentro de su **DISKUS**.
- ☐ Coloque la boquilla en sus labios. Aspire constante y profundamente - a través del **DISKUS**, no de su nariz.
- ☐ Retire el **DISKUS** de su boca.
- ☐ Mantenga la respiración durante 10 segundos, aproximadamente, o tanto como le sea cómodo.
- ☐ Exhale lentamente.



4. Cerrar

Para cerrar su **DISKUS**, coloque su pulgar en la parte diseñada para el mismo. Deslice esta parte hacia usted tanto como sea posible.

Cuando cierra el **DISKUS**, se escucha un click. La palanca regresa automáticamente a su posición y estado original. Su **DISKUS** ya está listo para usarse nuevamente.



5. Enjuagar

Después, enjuague su boca con agua y escupa esta.

Si se le ha indicado tomar dos inhalaciones, deberá cerrar el **DISKUS** y repetir las etapas 1, 2, 3 y 4.

RECUERDE

Mantenga seco su **DISKUS**.

Manténgalo cerrado cuando no lo use.

Nunca exhale dentro de su **DISKUS**.

Deslice la palanca únicamente cuando esté listo(a) para tomar una dosis.

No exceda la dosis establecida.

Mantenga este producto fuera del alcance de los niños.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Presentaciones de venta:

BREXOTIDE DISKUS 100/50 mcg: Envases conteniendo 60 inhalaciones

BREXOTIDE DISKUS 250/50 mcg: Envases conteniendo 60 inhalaciones

BREXOTIDE DISKUS 500/50 mcg: Envases conteniendo 60 inhalaciones

Versión número: GDS35/IPI20

ETEX

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