

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BREXOTIDE LF AEROSOL PARA INHALACIÓN

Salmeterol/Fluticasona propionato

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

BREXOTIDE LF AEROSOL PARA INHALACIÓN

2. 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. ~~Envase para 120 dosis.~~

3. FORMA FARMACÉUTICA

Aerosol para inhalación.

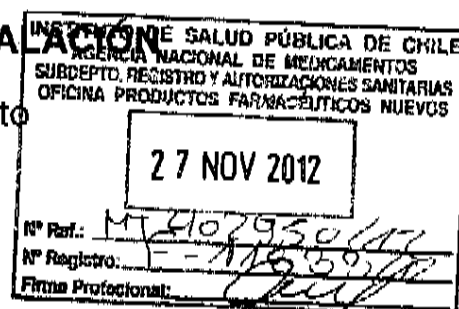
4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

~~ASMA (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Respiratorias Aéreas) (EORVR)~~

~~BREXOTIDE LF está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas) de ~~mantención de~~ ~~pacientes asmáticos,~~ ~~en donde el empleo de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado) es apropiado.~~~~

Esto puede incluir:



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

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 ~~Brexotide~~ 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.

Adultos a partir de 18 años de edad.

~~El doblar la dosis de Salmeterol/PF en adultos a partir de 18 años hasta por 14 días tiene seguridad y tolerabilidad comparables a la dosis diaria regular dos veces al día y se puede tomar en consideración cuando los pacientes requieran terapia~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

~~Normalmente, el manejo de la EORVR debe realizarse de acuerdo con un programa por etapas, y la respuesta del paciente debe monitorearse clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar.~~

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

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 ~~para la crisis de asma aguda.~~

El uso ~~de dosis~~ crecientes 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 ~~la EORVR~~, el paciente debe ser evaluado por un médico.

~~Para los pacientes con asma o EPOC, se debe considerar administrar terapias adicionales con corticosteroides, así como la administración de antibióticos, si una exacerbación se asocia con una infección.~~

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

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

~~Algunos individuos pueden mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.~~

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*).

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de ~~SEREVENTS~~**Salmeterol** (un componente de ~~SERETIDE~~ **BREXOTIDE LF**) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con ~~SEREVENTS~~**Salmeterol**. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con ~~SEREVENTS~~**Salmeterol**, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves o muertes relacionadas con ~~SEREVENTS~~**Salmeterol** en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

4.5. Interacciones Medicamentosas y Otros Tipos de Interacciones

Deben evitarse los β 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. Durante el uso ~~Existen reportes de interacción postcomercialización clínicamente significativos entre la fluticasona intranasal y el ritonavir postcomercialización clínicamente significativos,~~ produciendo efectos sistémicos del corticosteroide ~~significativos,~~ tales como, síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso ~~concomitante~~ la combinación fluticasona propionato y ritonavir, ~~a menos que el~~ salvo que el ~~los~~ beneficios potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos ~~supere~~ los riesgos aumentados de efectos adversos de glucocorticoides sistémicos del ~~corticosteroide~~.

Estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 producen ~~aumentos~~ 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 ~~SEREVENTS~~ Salmeterol 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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

~~Como **BREXOTIDE LF** contiene salmeterol y fluticasona propionato, puede esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay incidencia de eventos adversos adicionales después de la administración conjunta de los dos compuestos.~~

~~Al igual que con otras terapias de inhalación, después de la administración de la dosis puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias. Esto debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta. Salmeterol/Fluticasona propionato Inhalador debe interrumpirse inmediatamente, el paciente debe ser evaluado, y si es necesario, debe instituirse una terapia alternativa. A continuación se mencionan los eventos adversos que se han asociado con salmeterol o con fluticasona propionato.~~

Datos de los Estudios Clínicos
Infecciones e infestaciones

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

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

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)

Salmeterol:

~~Se han reportado los efectos farmacológicos secundarios del tratamiento con un β_2 agonista, como temblores, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser pasajeros y a disminuir con la terapia regular.~~

~~Pueden ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia y extrasístoles supraventriculares), generalmente en pacientes susceptibles.~~

~~En muy raras ocasiones, ha habido reportes de artralgia.~~

~~En muy raras ocasiones ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas como edema y angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han producido reportes no comunes de exantema.~~

~~Ha habido reportes de irritación orofaríngea.~~

~~Ha habido reportes raros de calambres musculares.~~

~~Ha habido reportes de hiperglicemia en raras ocasiones.~~

Fluticasona propionato:

~~En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (hongos) en boca y garganta.~~

~~Se han producido reportes poco comunes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. También se han comunicado reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambas cosas) y, muy raramente, reacciones anafilácticas.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

4.0. Sobredosificación

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

Los signos y síntomas esperados por sobredosificación con salmeterol son ~~aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación~~ los típicos de una excesiva estimulación ~~beta₂ β₂ adrenérgica excesiva, incluyendo~~ incluidos temblores ~~finos~~, cefalea, taquicardia, incrementos en la presión arterial sistólica e hipopotasemia hipokalemia. ~~Los antídotos preferidos son los agentes β bloqueadores cardioselectivos, los cuales deben usarse con precaución en los pacientes con una historia de broncoespasmo. Si la terapia con BREXOTIDE LF debe interrumpirse debido a la sobredosificación del componente β agonista del medicamento, deben considerarse las medidas adecuadas para la terapia de reemplazo con corticosteroides. 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 ~~per arriba de superiores a las dosis recomendadas puede causar supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisario-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 (~~Vea 4.2 Veáanse dosis y modo de administración ver Farmacología y Administración~~).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

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 Seretide**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'^{###} 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 Seretide**BREXOTIDE LF** lograron un asma 'bien controlada'[#] en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con Seretide**BREXOTIDE LF** lograron el 'control total'^{###} del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con el Seretide**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 Seretide**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 Seretide**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.

**Asma bien controlada; síntomas ocasionales o uso ocasional de agonistas beta₂ de corta acción (ABCD) o menos de 80% del valor predicho de la función pulmonar, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.*

###Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, función pulmonar de 80% o más del valor predicho, 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

~~El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de seguimiento para evaluar el efecto del tratamiento con BREXOTIDE 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol 50 microgramos dos veces al día, propionato de fluticasona 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre la mortalidad por toda causa en pacientes con EPOC. Fueron randomizados en forma doble ciego, pacientes con EPOC moderado a severo con un VEF₁ basal (pre broncodilatador) $\leq 60\%$ del valor predicho normal. Durante el estudio, se les permitió a los pacientes recibir su terapia habitual para EPOC con excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de larga acción y corticosteroides sistémicos durante plazos prolongados. Se determinó si había sobrevivido a los tres años para todos los pacientes independientemente de si habían abandonado el tratamiento del estudio. El endpoint primario fue la reducción de la mortalidad por toda causa a los tres años con BREXOTIDE vs placebo.~~

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1524	FP 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
<i>Mortalidad por toda causa a los 3 años</i>				
Número de muertes (%)	234 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (ICs) valor de p	N/A	0,879 (0,73 — 1,06) 0,180	1,060 (0,88 — 1,27) 0,525	0,825 (0,68 — 1,00) 0,052 [†]
Hazard Ratio SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor de p	N/A	0,932 (0,77 — 1,13) 0,484	0,774 (0,64 — 0,93) 0,007	N/A

[†] El valor de p fue ajustado en relación a los dos análisis interinos realizados a la comparación primaria de eficacia a partir de un análisis de rango logarítmico estratificado según estado de tabaquismo.

~~BREXOTIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años en 17,5% en comparación con el placebo (Hazard Ratio 0,825 (IC del 95%: 0,68 — 1,00, p=0,052; todos ajustados en relación a análisis interinos). Hubo una reducción del 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años por cualquier causa con salmeterol en comparación con placebo (p=0,180) y un incremento del 6% para propionato de fluticasona en comparación con placebo (p=0,525).~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

~~en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% con placebo, 5,1% con salmeterol, 5,4% con propionato de fluticasona y 6,3% con BREXOTIDE; Hazard ratio para BREXOTIDE vs placebo: 1,22, IC del 95%: 0,87 a 1,72, p=0,248). La incidencia de eventos adversos relacionados con trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos del ojo hipotálamo hipofisario fue baja y no hubo diferencias observadas entre los tratamientos. No hubo evidencia de incremento en eventos adversos cardíacos en los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol.~~

Mecanismo de acción:

~~BREXOTIDE LF Seretide~~ 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 Seretide** puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes que reciben terapia con un β agonista y un corticosteroide inhalado. A continuación se comentan los mecanismos de acción de ambos fármacos.

Salmeterol:

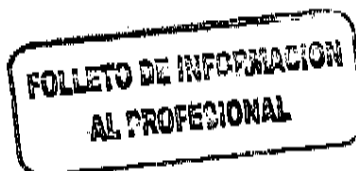
El salmeterol es un agonista selectivo β_2 adrenérgico de acción prolongada (12 horas) con una cadena lateral larga que se une al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por 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 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 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 hiperrespuesta 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:



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

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 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 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 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 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 EORVR o EPOC, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado. La absorción sistémica ocurre principalmente

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

comparó ~~SERETIDEBREXOTIDE~~ (50/100 microgramos) y PF (100 microgramos), tanto en adolescentes y adultos como en niños.

- Al administrar la dosis más alta de ~~SERETIDEBREXOTIDE~~ (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 ~~SERETIDEBREXOTIDE~~ (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.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad de Seguridad-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 β_2 adrenérgico potente y para un glucocorticosteroide.

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 atrial-auricular leve y la arteritis focal coronaria fueron efectos pasajeros 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

6.3. 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 incorporan 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.

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.

Instrucciones de uso/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 dispárelo una vez en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

Como usar el inhalador:

1. ~~Quite~~ 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 sueltos extraños.
3. Agite bien enérgicamente el inhalador para garantizar la extracción de cualquier objeto suelto libre, así como además de lograr la mezcla uniforme de su contenido.
4. ~~Sostenga~~ 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 hasta donde pueda hacerlo sin sentirse mal y profundamente hasta su máxima capacidad, sin que esto le provoque malestar. Luego coloque la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BREXOTIDE LF 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

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. Quite 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 25/50 mcg: Envases conteniendo X inhalaciones

BREXOTIDE LF 25/125 mcg: Envases conteniendo X inhalaciones

BREXOTIDE LF 25/250 mcg: Envases conteniendo X inhalaciones

BREXOTIDE LF no contiene alcohol en su formulación.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**