

**Broncodilatador
Antiinflamatorio**

Salmeterol + Fluticasona Propionato

PROMEPAR®

Suspensión en aerosol
Vía inhalatoria Bucofaringea

INTERACCIONES:

Del Salmeterol: Deben evitarse los β -bloqueadores tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones imperiosas para su uso.

De la fluticasona propionato: En circunstancias normales, después de la administración de dosis inhaladas se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato, debido al extenso metabolismo de primer paso y a la alta eliminación sistémica mediada por la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450 en el intestino y el hígado. En consecuencia, es improbable que se presenten interacciones fármaco-fármaco, clínicamente significativas, mediadas por el fluticasona propionato. Un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un inhibidor sumamente potente de la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450) puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato, lo cual resulta en una disminución notable de las concentraciones séricas de cortisol. Existen reportes de interacción entre la fluticasona 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 la combinación salvo que los beneficios superen los riesgos aumentados de efectos adversos de glucocorticoides sistémicos. Estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3 A 4 del citocromo P450 producen aumentos 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 A 4 del citocromo P450 (por ejemplo, el ketoconazol) pues existe la posibilidad de que aumente la exposición sistémica a la fluticasona

SOBREDOSIS:

No existen datos disponibles de estudios clínicos en relación con la sobredosis de la combinación salmeterol/fluticasona inhalador. No obstante, a continuación se presentan datos respecto a la sobredosis con cada principio activo:

Los signos y síntomas de sobredosificación con salmeterol son temblores, cefalea y taquicardia. Los antidotos preferidos son los agentes β -bloqueadores cardioselectivos, los cuales deben usarse con precaución en los pacientes con una historia de broncoespasmo. Si el tratamiento con salmeterol/fluticasona requiere ser suspendido debido a la sobredosis del componente β -agonista, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar un tratamiento sustitutivo apropiado con esteroides. La inhalación de dosis de fluticasona propionato por arriba de las dosis recomendadas puede causar supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días. Sin embargo, si dosis mayores a las recomendadas continúan tomándose durante periodos prolongados, puede haber algún grado de supresión suprarrenal 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, e infecciones. No se recomienda que los pacientes reciban dosis de salmeterol/fluticasona 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. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro Nacional de Toxicología en el CENTRO DE EMERGENCIAS MEDICAS – General Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. (021) 204 – 800.

PRESENTACIONES:

Salmeterol 25 μ g + Fluticasona Propionato 250 μ g Promepar®

Caja conteniendo 1 envase de 120 dosis con válvula dosificadora + adaptador oral.

Salmeterol 25 μ g + Fluticasona Propionato 125 μ g Promepar®

Caja conteniendo 1 envase de 120 dosis con válvula dosificadora + adaptador oral + Neo Haler.

Caja conteniendo 1 envase de 120 dosis con válvula dosificadora + adaptador oral.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente inferior 30°C. No refrigerar. Mantener fuera del alcance de los niños.

No exceder la dosis recomendada. **Advertencia:** Envase presurizado, mantener lejos de la luz solar y del calor. No punzar, romper o quemar, aun cuando esté aparentemente vacío.



Venta Bajo Receta

Elaborado por

Laboratorio Pablo Cassara S.R.L.

Carhué 1096, de la Ciudad de Buenos Aires de la República Argentina.

Para: **PROMEPAR S.A.**

Gral. Wenceslao López N° 999. Tel.: 573-112. San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q.F. Myriam Cabrizada Paredes. - Reg. Prof. N° 2.837

Acondicionado por **Laboratorio Pharma Industrias S.A.**

Calle 1 e/ Av. Pastora Cespedes y San Antonio - San Lorenzo

Venta autorizada por DINAUSA.

FORMULA:

Cada dosis de **Salmeterol 25 μ g + Fluticasona Propionato 125 μ g Promepar®** contiene:

Fluticasona Propionato.....	125,0 mcg.
Salmeterol.....	25,0 mcg.
Excipientes.....	c.s.

Cada dosis de **Salmeterol 25 μ g + Fluticasona Propionato 250 μ g Promepar®** contiene:

Fluticasona Propionato.....	250,0 mcg.
Salmeterol.....	25,0 mcg.
Excipientes.....	c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Este producto contiene salmeterol y fluticasona propionato, principios activos con diferentes mecanismos de acción:

- **Salmeterol:** El salmeterol es un β_2 -agonista selectivo de acción prolongada (12 horas), que posee una larga cadena que se une al exo-sitio del receptor. Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una mayor protección contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una broncodilatación de mayor duración, por lo menos de 12 horas, que las dosis recomendadas de β_2 -agonistas de acción corta convencionales. Diversas pruebas in vitro han demostrado que salmeterol es un inhibidor potente y de larga duración, de mediadores químicos liberados de los mastocitos como son la histamina, los leucotrienos y prostaglandina D2. En el ser humano, salmeterol inhibe las fases temprana y tardía de la respuesta a un alérgeno inhalado. Dosis únicas de salmeterol atenúan la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que salmeterol tiene un efecto adicional no broncodilatador, pero el significado clínico completo aún no es claro.

- **Fluticasona Propionato:** La Fluticasona Propionato tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoide a nivel pulmonar, resultando en una reducción de los síntomas y exacerbaciones del asma, sin los efectos secundarios de los corticosteroides administrados por vía sistémica.

FARMACOCINÉTICA:

La administración concomitante por vía inhalada de salmeterol y fluticasona no afecta la farmacocinética de cada componente en comparación con su administración por separado.

- **Salmeterol:** El salmeterol actúa localmente a nivel pulmonar, por tanto, las concentraciones plasmáticas no son una indicación de sus efectos terapéuticos. Existe información limitada de la farmacocinética de salmeterol debido a la dificultad técnica para analizar el fármaco en el plasma a sus bajas concentraciones después de la administración de dosis terapéuticas administradas por vía inhalada (aproximadamente 200 pg/mL o menores). Después de la dosificación regular de salmeterol, puede detectarse ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, el cual alcanza concentraciones de estado regular de aproximadamente 100 ng/mL. Estas concentraciones son hasta 1,000 veces más bajas que los niveles de estado regular que se observan en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos perjudiciales después de la administración regular de salmeterol a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

- **Fluticasona Propionato:** La biodisponibilidad absoluta de la fluticasona propionato administrado por vía inhalada en sujetos sanos, varía entre 10 a 30% aproximadamente de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo utilizado para la inhalación. En los pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias o con EPOC, se ha observado un grado menor de exposición sistémica a la fluticasona propionato. La absorción ocurre principalmente a nivel pulmonar y es inicialmente rápida, haciéndose luego más lenta. Una parte de la dosis inhalada puede ser tragada; sin embargo, su concentración es mínima para que haya una exposición sistémica debido a su baja solubilidad acuosa y metabolismo presistémico, resultando en una biodisponibilidad menor del 1%. Hay un incremento lineal en la exposición sistémica con el incremento de la dosis inhalada. Fluticasona propionato tiene un alto aclaramiento plasmático (1,150 mL/min), un amplio volumen de distribución en estado estable (aproximadamente de 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a proteínas es moderadamente alta (91%). Tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, incluyendo el asma en niños y adultos. Bronquitis crónica y enfisema (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC), así como cuando la asociación de un broncodilatador y un esteroide inhalado sea apropiado.

Esto puede incluir: -Pacientes bajo dosis de mantenimiento efectivas de β_2 agonistas de acción prolongada y corticosteroides inhalados administrados en inhaladores separados.

-Pacientes que continúan sintomáticos a pesar de estar recibiendo corticosteroides inhalados.

-Pacientes tratados regularmente con broncodilatadores y que requieren adicionar corticosteroide.

INDICACIONES:

Tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, incluyendo el asma en niños y adultos. Bronquitis crónica y enfisema (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC), así como cuando la asociación de un broncodilatador y un esteroide inhalado sea apropiado. Esto puede incluir:

- Pacientes bajo dosis de mantenimiento efectivas de β_2 agonistas de acción prolongada y corticosteroides inhalados administrados en inhaladores separados.
- Pacientes que continúan sintomáticos a pesar de estar recibiendo corticosteroides inhalados.
- Pacientes tratados regularmente con broncodilatadores y que requieren adicionales corticosteroide.

POSOLOGIA:

Este producto es exclusivamente para inhalación oral. Los pacientes deben estar enterados que para lograr el beneficio óptimo, el uso debe ser regular, incluso durante los períodos asintomáticos. Los pacientes deben ser evaluados regularmente, con la finalidad de constatar que la concentración que están recibiendo continúe siendo la óptima, y sólo debe cambiarse por instrucciones del médico.

La dosis debe titularse a la más baja posible con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas; durante la titulación a la dosis más baja efectiva posible, puede incluirse la administración una vez al día. Los pacientes deben recibir la concentración de fluticasona apropiada a la severidad de su enfermedad.

Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Respiratorias (EORVR):

***Adultos y niños mayores de 12 años:** La dosis recomendada es de 2 inhalaciones, 2 veces al día, de las siguientes presentaciones:

Salmeterol 25 μ g + 125 μ g de Fluticasona propionato

Salmeterol 25 μ g + 250 μ g de Fluticasona propionato

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de 2 inhalaciones de 25/125 mcg o de 25/250 mcg de salmeterol / fluticasona propionato, 2 veces al día.

Grupos especiales de pacientes: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

MODO DE USO:

Antes de utilizar el dispositivo por primera vez o si no se lo ha utilizado por un periodo de cinco días o más, se debe probar el rociador disparándolo una vez al aire. Para utilizar el inhalador, siga estos pasos:



A) Quite la tapa y agite el frasco durante 20 segundos.



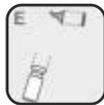
B) Elimine de sus pulmones la máxima cantidad de aire posible. Adapte el aerosol a su boca según la posible que se indica en el dibujo. El aerosol debe emplearse invertido.



C) Haga una inspiración lo más profunda posible. Debe oprimir el aparato, según la flecha del dibujo, mientras está haciendo la inspiración. Mantenga para ello el aerosol a 10 cm de su boca.



D) Retire el aerosol de su boca y procure retener el aire en sus pulmones durante unos segundos.



E) Debe lavarse periódicamente la cubierta de plástico del aerosol. Para ello, retire la cubierta del aerosol y enjuáguelo con abundante agua. Guardar con la tapa colocada para protegerlo del polvo y de la suciedad.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. Niños menores de 4 años.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones secundarias que pueden presentarse con el uso de este producto, dependerán de cualquiera de los dos principios activos: salmeterol y fluticasona propionato. No existe evidencia de que se presenten reacciones secundarias adicionales al administrar ambos fármacos en forma concomitante.

- **Salmeterol:** Existen reportes de irritación orofaríngea. Se han reportado temblor, palpitaciones y cefalea, los cuales fueron transitorios y disminuyeron con la terapia regular. Pueden llegar a presentarse arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles), especialmente en pacientes susceptibles. Ha habido reportes de artralgias y reacciones de hipersensibilidad que incluyen rash, edema y angioedema.

Raros reportes de parestesias.

- **Fluticasona Propionato:** En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) de 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. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse con gárgaras de agua después de usar salmeterol/fluticasona propionato inhalador. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica durante el uso continuo de salmeterol/fluticasona propionato inhalador. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. En raras ocasiones se han reportado casos de hiperglicemia, ansiedad, trastornos del sueño y alteraciones del comportamiento, tales como hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El manejo de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas deberá normalmente llevar un programa escalonado y la respuesta del paciente deberá ser monitoreada clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Este producto no debe utilizarse para el alivio de los síntomas agudos; para ello, se requiere de un broncodilatador de acción rápida y corta (ejemplo: salbutamol). Debe advertirse a los pacientes que en todo momento tengan a mano su medicamento de alivio de un ataque de asma agudo. El incremento en el uso de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas del asma, indica deterioro de la enfermedad, y los pacientes deben de ser examinados por un médico. Un deterioro repentino y progresivo del asma puede amenazar la vida del paciente, por tanto, deberá ser evaluado por un médico y considerarse la posibilidad de incrementar la terapia con corticosteroides. Deberá considerarse la posibilidad de administrar terapia corticosteroide adicional e incluso antibióticos en caso de haber un proceso infeccioso presente. En los pacientes con asma, el tratamiento no debe suspenderse en forma abrupta, debido al riesgo de exacerbación. En los pacientes con EPOC, la suspensión del tratamiento puede asociarse con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. Como sucede con todos los fármacos inhalados que contienen corticosteroides, este producto debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente. Además, debe administrarse con precaución a pacientes con problemas cardiovasculares graves, incluyendo anomalías en el ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada o tirotoxicosis. Diversos efectos sistémicos pueden llegar a presentarse con el uso de cualquier corticosteroide administrado por vía inhalada, particularmente cuando se manejan dosis altas durante períodos prolongados; estos efectos tienen una frecuencia mucho menor comparada con el uso de los corticosteroides manejados por vía oral. Los posibles efectos incluyen: supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Es importante, por tanto, que la dosis de los corticosteroides inhalados sea titulada a la dosis más baja, con la cual se obtenga un control sostenido del asma. Se recomienda que en niños que reciban tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados, la estatura sea monitoreada regularmente. Algunos individuos pueden exhibir una susceptibilidad mayor a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad de presentarse una respuesta adrenal alterada, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que sean transferidos de la terapia esteroides oral a terapia con fluticasona inhalada, y la función adrenocortical debe ser monitoreada regularmente. Posterior a la introducción de la fluticasona inhalada, la suspensión de la terapia sistémica deberá ser gradual.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Existe poca experiencia en relación con el uso de salmeterol y fluticasona durante el embarazo y la lactancia en humanos. La extensa experiencia clínica con fármacos de esta clase no ha mostrado evidencia de efectos a nivel fetal cuando se administran a dosis terapéuticas. La administración de este producto durante el embarazo sólo deberá contemplarse, si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y fluticasona después de dosis terapéuticas administradas por vía inhalada son muy bajas y por tanto, las concentraciones en leche materna son en consecuencia bajas (observado en estudios en animales en periodo de lactancia). No existe experiencia en humanos. La administración de este producto durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico tratante.

Uso en niños

No hay datos sobre el uso de este producto en niños menores de 4 años de edad.

Uso en ancianos

Estudios apropiados desarrollados hasta la fecha no han demostrado problemas geriátricos específicos que puedan limitar la utilidad de fluticasona y salmeterol en los adultos mayores. Sin embargo, los pacientes adultos mayores son más propensos a tener problemas médicos relacionados a la edad como enfermedades cardiovasculares, que pueden requerir ajustar la dosis y usar con cuidado la combinación de fluticasona y salmeterol en este tipo de pacientes.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinarias

No se han realizado estudios específicos del efecto de salbutamol/fluticasona inhalador en las actividades indicadas anteriormente, pero la farmacología de ambos principios activos indica que no tendrán ningún efecto

RESTRICCIONES DE USO:

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes, ataque de asma severo, tuberculosis pulmonar, convulsiones, tirotoxicosis.