

Nº Ref.:MT1719027/21

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 30201/21**

GZR/AUS/shl

Santiago, 12 de noviembre de 2021

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la solicitud de D. Nancy Araneda Castillo, Responsable Técnico y D. Alberto Martínez Santander, Representante Legal de Laboratorio Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1719027, de fecha de 9 de noviembre de 2021, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** que, mediante la presentación de fecha 9 de noviembre de 2021, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que se señalan en anexo adjunto.

**SEGUNDO:** que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2021110922265716, emitido por Tesorería General de la República con fecha 9 de noviembre de 2021;y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**R E S O L U C I Ó N**

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Laboratorio Chile S.A.

NOMBRE PRODUCTO	
F-26126/21	- AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN
F-26127/21	- AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES

*[Firma]*

JEFATURA Q.F. ALEXIS ACEITUNO ALVAREZ PhD  
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES  
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN  
INTERESADO  
ARCHIVO ANAMED

**MINISTRO DE FE**

*[Firma]*

Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

19 NOV 2021

REF.: MT1719027/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN

(REG. ISP N° F-26126/21)

AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN

(REG. ISP N° F-26127/21)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES
16 NOV 2021
N° Ref. MT1719027/21
Firma Profesional: _____

1. INDICACIONES Y USO

AIRDUO SPIROMAX está indicado para el tratamiento del asma en pacientes de 12 años o más.

AIRDUO SPIROMAX debe usarse en pacientes que no estén adecuadamente controlados con un medicamento para el control del asma a largo plazo, como un corticosteroide inhalado, o cuya enfermedad justifique el inicio del tratamiento con un corticosteroide inhalado y un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Limitaciones DE USO:

AIRDUO SPIROMAX ~~no~~ no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración ~~importantes~~

~~Administre AIRDUO SPIROMAX como 1 inhalación dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia a la misma hora todos los días) por vía de inhalación oral. Aconseje al paciente que se enjuague la boca con agua sin tragar después de cada inhalación.~~

- AIRDUO SPIROMAX es para inhalación oral y no requiere cebado.
- No use AIRDUO SPIROMAX con un espaciador o Aero cámara.
- ~~No utilice AIRDUO SPIROMAX por otras vías de administración.~~
- No lo use más de dos veces cada 24 horas. No se recomienda una administración más frecuente o un mayor número de inhalaciones diarias (más de una inhalación dos veces al día) ya que algunos pacientes tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas con dosis más altas de salmeterol.
- Evite el uso concomitante de otros agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) [consulte Advertencias y precauciones (Sección 5.3, 5.11)].
- Si los síntomas del asma surgen en el período entre dosis, se debe tomar un agonista beta2 de acción corta inhalado para un alivio inmediato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**2.2 Dosis recomendada**

**Administre AIRDUO SPIROMAX como 1 inhalación dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia a la misma hora todos los días). Enjuague la boca con agua sin tragar después de cada inhalación.**

**Selección de dosis**

La dosis inicial recomendada de AIRDUO SPIROMAX se basa en la severidad del asma y en el uso y concentración del corticosteroide inhalado actual. Por ejemplo:

- Para pacientes con asma que ameritan tratamiento con Corticosteroides inhalados, use las dosis descritas a continuación dependiendo del criterio del médico tratante:
  - **1 inhalación de** 113 mcg / 14 mcg (113 mcg de fluticasona propionato y 14 mcg de salmeterol), ~~administrados~~ dos veces al día; o
  - **1 inhalación de** 232 mcg / 14 mcg (232 mcg de fluticasona propionato y 14 mcg de salmeterol), ~~administrados~~ dos veces al día
- Para los pacientes que cambian a AIRDUO SPIROMAX desde otro corticosteroide inhalado o producto combinado, ~~seleccione~~ **1 inhalación de** la concentración de dosis 113 mcg / 14 mcg o 232 mcg / 14 mcg de AIRDUO SPIROMAX **dos veces al día**, según la potencia del corticosteroide inhalado anterior o la potencia del corticosteroide inhalado de un producto de combinación y la gravedad de la enfermedad.
- **La dosis máxima recomendada de AIRDUO SPIROMAX es 232 mcg /14 mcg dos veces al día.**

**Información de dosificación general**

Para los pacientes que cambian a AIRDUO SPIROMAX desde otro corticosteroide inhalado o producto La mejora en el control del asma después de la administración de AIRDUO SPIROMAX puede ocurrir dentro de los 15 minutos posteriores al inicio del tratamiento; aunque es posible que no se logre el beneficio máximo durante 1 semana o más después de comenzar el tratamiento. Los pacientes individuales experimentarán un tiempo variable para el inicio y el grado de alivio de los síntomas. Para los pacientes que no responden adecuadamente a la dosis inicial después de 2 semanas de terapia, considere aumentar la concentración (reemplazarla por una dosis más alta) para posiblemente proporcionar una mejora adicional en el control del asma. ~~La dosis máxima recomendada de AIRDUO SPIROMAX es de 232 mcg / 14 mcg dos veces al día.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

Si un régimen de dosificación previamente eficaz falla en proporcionar una mejora adecuada en el control del asma, se debe reevaluar el régimen terapéutico, el cumplimiento del paciente y la técnica inhalatoria, y ~~se deben~~ reemplazar ~~reemplazar~~ incrementar la concentración actual de AIRDUO SPIROMAX por una concentración superior, agregar terapias de control adicionales). Una vez que se ha logrado la estabilidad del asma, es deseable ajustar a la dosis efectiva más baja para reducir el riesgo de reacciones adversas.

### 2.3 Almacenamiento y limpieza del inhalador

- Mantenga el inhalador en un lugar fresco y seco.
- No se requiere mantenimiento de rutina. Si es necesario limpiar la boquilla, límpiela suavemente con un paño seco o un pañuelo de papel según sea necesario.
- Nunca lave ni ponga ninguna parte del inhalador en agua.

### 2.4 Contador de dosis

El inhalador AIRDUO SPIROMAX tiene un contador de dosis:

- Se muestra el número 60 (antes de su uso).
- El contador de dosis hará una cuenta regresiva cada vez que se abra y se cierre la boquilla [consulte Información de orientación para el paciente (17)].

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Polvo para inhalación. AIRDUO SPIROMAX es un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI) para inhalación oral que mide 113 mcg o 232 mcg de fluticasona propionato con 14 mcg de salmeterol del reservorio del dispositivo y administra 100 mcg, o 202 mcg de fluticasona propionato con 12,75 mcg de salmeterol, respectivamente, de la boquilla por actuación. AIRDUO SPIROMAX es un inhalador blanco con una tapa amarilla y se proporciona en una bolsa de aluminio sellada con desecante [consulte Forma de suministro / Almacenamiento y manipulación (16.2)].

## 4. CONTRAINDICACIONES

### 4.1 Estado asmático

AIRDUO SPIROMAX está contraindicado en:

- el tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma en los que se requieren medidas intensivas [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### 4.2 Hipersensibilidad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

- ~~AIRDUO SPIROMAX está contraindicado~~ en pacientes con hipersensibilidad severa conocida a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al fluticasona propionato o a alguno de los excipientes [consulte Advertencias y precauciones (5.10) y Descripción (11)].

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) son utilizados para disminuir la frecuencia de los episodios asmáticos; sin embargo, estos medicamentos pueden incrementar la posibilidad de episodios severos de asma, pudiendo incluso ocasionar la muerte. En un estudio clínico efectuado en pacientes asmáticos, se observó un número mayor de muertes debidas a esta patología, tratamiento convencional, en comparación con los pacientes que tomaron placebo más su tratamiento convencional.
- Estos medicamentos (LABA) no deben ser usados como medicamentos de primera línea para el tratamiento del asma. Estos medicamentos deben ser agregados al tratamiento convencional sólo si las otras terapias no controlan adecuadamente el asma, incluyendo el uso de corticoides en dosis bajas o medias.
- Se debe instruir a los pacientes de no usar estos medicamentos para tratar las sibilancias repentinas y recalcar el uso de broncodilatadores de acción corta para estos casos. Recalcar, además, que la suspensión de estos medicamentos debe ser sólo bajo supervisión médica.

**5.1 Eventos graves relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte**

El uso de LABA como monoterapia [sin corticosteroides inhalados (ICS)] para el asma se asocia con un mayor riesgo de muerte relacionada con el asma [consulte *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)*]. Los datos disponibles de los ensayos clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando los LABA se utilizan en combinación de dosis fija con ICS, los datos de ensayos clínicos grandes no muestran un aumento significativo en el riesgo de eventos graves relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con solo ICS [ver *Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados / agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada*].

Eventos graves relacionados con el asma con corticosteroides inhalados / agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada

Se llevaron a cabo cuatro ensayos clínicos de seguridad clínicos grandes, de 26 semanas, aleatorizados, ciegos y de control activo para evaluar el riesgo de eventos serios relacionados con asma cuando se utilizaron LABA en combinación de dosis fija con ICS en comparación con ICS solo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

en sujetos con asma. Tres ensayos incluyeron sujetos adultos y adolescentes de 12 años o más: un ensayo comparó budesonida / formoterol con budesonida, un ensayo comparó fluticasona propionato / salmeterol en polvo para inhalación con fluticasona propionato en polvo para inhalación, y un ensayo comparó mometasona furoato / formoterol con mometasona furoato. El cuarto ensayo incluyó sujetos pediátricos de 4 a 11 años y comparó fluticasona propionato / salmeterol polvo para inhalación, con fluticasona propionato polvo para inhalación. El principal endpoint de seguridad para los 4 ensayos fueron eventos serios relacionados con asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte). Un comité de adjudicación ciego determinó si los eventos estaban relacionados al asma.

Los 3 ensayos de adultos y adolescentes se diseñaron para descartar un margen de riesgo de 2,0, y el ensayo pediátrico se diseñó para descartar un margen de riesgo de 2,7. Cada ensayo individual cumplió con su objetivo preespecificado y demostró la no inferioridad del ICS / LABA frente al ICS solo. Un meta-análisis de los 3 ensayos de adultos y adolescentes no mostró un aumento significativo en el riesgo de eventos serios relacionados al asma con la combinación de dosis fija de ICS / LABA en comparación con ICS solo (Tabla 1). Estos ensayos no se diseñaron para descartar todo el riesgo de eventos serios relacionados al asma con ICS / LABA en comparación con ICS.

**Tabla 1. Meta-análisis de eventos graves relacionados con el asma en sujetos con asma de 12 años o más**

	ICS LABA (n = 17.537) <sup>a</sup>	ICS (n = 17.552) <sup>a</sup>	ICS LABA vs. ICS Hazard Ratio (95% CI) <sup>b</sup>
Serious asthma-related event <sup>c</sup>	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
Asthma-related death	2	0	
Asthma-related intubation (endotracheal)	1	2	
Asthma-related hospitalization (≥24-hour stay)	115	105	

ICS = corticosteroide inhalado; LABA = Agonista beta2-adrenérgico de acción prolongada.

<sup>a</sup> Sujetos aleatorizados que habían tomado al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Tratamiento planificado utilizado para análisis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

b Estimado utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo al primer evento con los riesgos de referencia estratificados por cada uno de los 3 ensayos.

c Número de sujetos con eventos que ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores al primer uso del fármaco en estudio o 7 días después de la última fecha del fármaco en estudio, cualquier fecha que sea posterior. Los sujetos pueden tener uno o más eventos, pero solo se contó el primer evento para el análisis. Un comité único de adjudicación independiente, ciego, determinó si los eventos estaban relacionados al asma.

El ensayo de seguridad pediátrica incluyó a 6.208 pacientes pediátricos de 4 a 11 años que recibieron ICS / LABA (fluticasona propionato / salmeterol polvo para inhalación) o ICS (fluticasona propionato polvo para inhalación). En este ensayo, 27 de 3.107 (0,9%) de los pacientes tratados con ICS / LABA y 21 de 3.101 (0,7%) de los pacientes tratados con ICS experimentaron un evento grave relacionado con el asma. No hubo muertes ni intubaciones relacionadas con el asma. Los ICS / LABA no mostraron un riesgo significativamente mayor de un evento serio relacionado con el asma en comparación con los ICS según el margen de riesgo pre-especificado (2,7), con una razón de riesgo estimada del tiempo al primer evento de 1,29 (IC del 95%: 0,73 - 2,27 ).

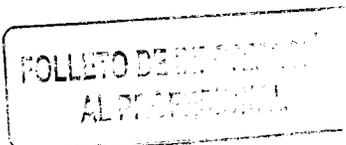
Ensayo multicéntrico de investigación sobre el asma con salmeterol (SMART)

Un ensayo estadounidense de 28 semanas, controlado con placebo que comparó la seguridad de salmeterol con placebo, cada uno agregado a la terapia habitual para el asma, mostró un aumento en las muertes relacionadas al asma en sujetos que recibieron salmeterol (13 de 13.176 en sujetos tratados con salmeterol versus 3 de 13.179 en sujetos tratados con placebo; riesgo relativo: 4,37 [IC del 95%: 1,25, 15,34]). El uso de ICS de base no era necesario en SMART. El mayor riesgo de muerte relacionada con el asma se considera un efecto de clase de la monoterapia con LABA.

**5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos**

AIRDUO SPIROMAX no debe iniciarse en pacientes durante episodios de asma de rápido deterioro o episodios potencialmente mortales. AIRDUO SPIROMAX no se ha estudiado en sujetos con deterioro agudo del asma. El inicio de AIRDUO SPIROMAX en este escenario no es apropiado.

Se han informado eventos respiratorios agudos graves, incluidas muertes, cuando se inició el tratamiento con salmeterol, un componente de AIRDUO SPIROMAX, en pacientes con un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. En la mayoría de los casos, estos han ocurrido en pacientes con asma grave (por ej., Pacientes con historial de dependencia a los corticosteroides, función pulmonar baja, intubación, ventilación mecánica, hospitalizaciones frecuentes, exacerbaciones agudas de asma previas potencialmente mortales) y en algunos pacientes con deterioro agudo del asma (por ej., pacientes con síntomas en aumento significativo; mayor necesidad de agonistas beta2 inhalados de acción corta; disminución de la respuesta a los



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

medicamentos habituales; aumento de la necesidad de corticosteroides sistémicos; visitas recientes a la sala de emergencias; deterioro de la función pulmonar). Sin embargo, estos eventos también han ocurrido en algunos pacientes con asma menos grave. A partir de estos informes no fue posible determinar si el salmeterol contribuyó a estos eventos.

El uso creciente de agonistas beta2 inhalados de acción corta es un marcador de deterioro del asma. En esta situación, el paciente requiere una reevaluación inmediata con una reevaluación del régimen de tratamiento, prestando especial atención a la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de AIRDUO SPIROMAX por una concentración superior, agregar corticosteroides inhalados adicionales o iniciar corticosteroides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de 1 inhalación dos veces al día de AIRDUO SPIROMAX.

AIRDUO SPIROMAX no debe utilizarse para el alivio de síntomas agudos, por ej., como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Se debe utilizar un agonista beta2 de acción corta inhalado, no AIRDUO SPIROMAX, para aliviar los síntomas agudos como la falta de aire. Al prescribir AIRDUO SPIROMAX, el proveedor de atención médica también debe prescribir un agonista beta2 de acción corta inhalado (por ejemplo, albuterol) para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular de AIRDUO SPIROMAX dos veces al día.

Al iniciar el tratamiento con AIRDUO SPIROMAX, se debe indicar a los pacientes que han estado tomando agonistas beta2 de acción corta, ya sea vía oral o inhalados, de forma regular (por ejemplo, 4 veces al día) que interrumpan el uso regular de estos medicamentos.

**5.3 Evite el uso excesivo de AIRDUO SPIROMAX y evite el uso con otros agonistas beta2 de acción prolongada**

AIRDUO SPIROMAX no debe usarse con más frecuencia de la recomendada, en dosis más altas que las recomendadas o junto con otros medicamentos que contengan LABA, ya que puede producirse una sobredosis. Se han informado efectos cardiovasculares clínicamente significativos y muertes en asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados. Los pacientes que usan AIRDUO SPIROMAX no deben usar otro medicamento que contenga un LABA (por ejemplo, salmeterol, formoterol fumarato, arformoterol tartrato, indacaterol) por ningún motivo.

**5.4 Efectos locales de los corticosteroides inhalados Candidiasis Orofaringea**

En ensayos clínicos, se ha producido el desarrollo de infecciones localizadas de la boca y la faringe con *Candida albicans* en sujetos tratados con AIRDUO SPIROMAX. Cuando se desarrolla una infección de este tipo, debe tratarse con una terapia antimicótica adecuada local o sistémica (por ej., oral) mientras continúa el tratamiento con AIRDUO SPIROMAX, pero en ocasiones es posible que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

deba interrumpirse la terapia con AIRDUO SPIROMAX. Aconseje al paciente que se enjuague la boca con agua sin tragar después de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

**5.5 Inmunosupresión y riesgo de infecciones**

Las personas que están usando medicamentos que inhiben el sistema inmunológico son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en adolescentes o adultos susceptibles que usan corticosteroides. En los pacientes que no han tenido estas enfermedades o que no han sido inmunizados adecuadamente, se debe tener especial cuidado para evitar la exposición. Se desconoce cómo la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de desarrollar una infección diseminada. Tampoco se conoce la contribución al riesgo de la enfermedad subyacente y/o el tratamiento previo con corticosteroides. Si un paciente está expuesto a la varicela, puede estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina contra varicela-zóster (VZIG) o inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG). Si un paciente está expuesto al sarampión, puede estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (IG) combinada. (Consulte los prospectos respectivos para obtener información completa sobre la prescripción de VZIG e IG). Si se desarrolla varicela, se puede considerar el tratamiento con agentes antivirales.

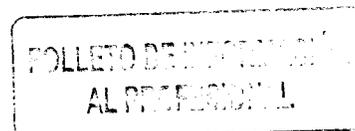
Los corticosteroides inhalados deben usarse con precaución, si acaso, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o inactivas del tracto respiratorio; infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas; o herpes simple ocular.

**5.6 Transferencia de pacientes desde el tratamiento con corticosteroides sistémicos**

**Supresión de función HPA/ Insuficiencia Adrenal**

Se necesita especial cuidado para los pacientes que son transferidos desde corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados, porque han ocurrido muertes debido a insuficiencia suprarrenal en pacientes con asma durante y después de la transferencia desde corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados menos disponibles sistémicamente. Después de la suspensión de los corticosteroides sistémicos, se requieren varios meses para la recuperación de la función hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal (HPA).

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20 mg o más de prednisona (o su equivalente) pueden ser más susceptibles, en particular cuando sus corticosteroides sistémicos han sido retirado casi por completo. Durante este período de supresión de HPA, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando son expuestos a un traumatismo, cirugía o



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

infección (en particular gastroenteritis) u otras condiciones asociadas con una pérdida grave de electrolitos. Aunque AIRDUO SPIROMAX puede mejorar el control de los síntomas del asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra menos cantidades fisiológicas de corticosteroides sistémicamente y NO proporciona la actividad mineralocorticoide necesaria para hacer frente a estas emergencias.

Durante períodos de estrés o un ataque de asma severo, se debe indicar a los pacientes a los que se les han retirado los corticosteroides sistémicos, que reanuden los corticosteroides orales (en dosis grandes) de inmediato y que se comuniquen con su médico para obtener más instrucciones. Estos pacientes también deben recibir instrucciones de llevar una tarjeta de advertencia de identificación médica que indique que pueden necesitar corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés o un ataque de asma severo.

Los pacientes que requieren corticosteroides sistémicos deben dejar de usar corticosteroides sistémicos lentamente después de pasar a AIRDUO SPIROMAX. La función pulmonar (Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo [VEF1] o flujo espiratorio máximo matutino [PEF AM]), el uso de agonistas beta y los síntomas del asma deben controlarse cuidadosamente durante la suspensión de corticosteroides sistémicos. Además de monitorear los signos y síntomas del asma, los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión.

**Desenmascaramiento de condiciones alérgicas previamente suprimidas por corticoides sistémicos**

La transferencia de pacientes desde la terapia con corticosteroides sistémicos a AIRDUO SPIROMAX puede desenmascarar afecciones alérgicas previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos (p. ej., rinitis, conjuntivitis, eccema, artritis, afecciones eosinofílicas).

**Síntomas de la suspensión de corticoesteroides**

Durante la suspensión de corticosteroides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de suspensión de corticosteroides sistémicamente activos (p. ej., Dolor articular y/o muscular, lasitud, depresión) a pesar del mantenimiento o incluso mejora de la función respiratoria.

**5.7 Hiperfuncionamiento y supresión suprarrenal**

Fluticasona propionato, un componente de AIRDUO SPIROMAX, a menudo ayudará a controlar los síntomas del asma con menos supresión de la función HPA que las dosis orales de prednisona terapéuticamente equivalentes. Dado que fluticasona propionato se absorbe en la circulación y puede ser sistémicamente activo en dosis más altas, los efectos beneficiosos de AIRDUO SPIROMAX para minimizar la disfunción de HPA pueden esperarse solo cuando ~~no se exceden las dosis~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

recomendadas y cuando los pacientes individuales se ajustan a la dosis efectiva más baja. Se ha demostrado una relación entre los niveles plasmáticos de fluticasona propionato y los efectos inhibidores sobre la producción estimulada de cortisol después de 4 semanas de tratamiento con fluticasona propionato en aerosol para inhalación. Dado que existe sensibilidad individual a los efectos sobre la producción de cortisol, los médicos deben considerar esta información al prescribir AIRDUO SPIROMAX.

Debido a la posibilidad de una absorción sistémica significativa de los corticosteroides inhalados, los pacientes tratados con AIRDUO SPIROMAX deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier evidencia de efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe tener especial cuidado al observar a los pacientes en el posoperatorio o durante períodos de estrés en busca de evidencia de una respuesta suprarrenal inadecuada.

Es posible que los efectos sistémicos de los corticosteroides, como el hipercorticismo y la supresión suprarrenal (incluida la crisis suprarrenal), aparezcan en un pequeño número de pacientes sensibles a estos efectos. Si ocurren tales efectos, AIRDUO SPIROMAX debe reducirse lentamente, de acuerdo con procedimientos aceptados para reducir los corticosteroides sistémicos y para el tratamiento de los síntomas del asma.

**5.8 Interacciones farmacológicas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4**

No se recomienda el uso de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (p. ej., ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con AIRDUO SPIROMAX porque puede producirse un aumento de los corticosteroides sistémicos y un aumento de los efectos adversos cardiovasculares [consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)].

**5.9 Broncoespasmo paradójico y síntomas de las vías respiratorias superiores**

Al igual que con otros medicamentos inhalados, AIRDUO SPIROMAX puede producir un broncoespasmo paradójico, que puede poner en peligro la vida. Si se produce un broncoespasmo paradójico después de la administración de medicamentos inhalados de fluticasona propionato/salmeterol, debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta; los medicamentos inhalados fluticasona propionato/salmeterol deben suspenderse inmediatamente; y debe plantearse una terapia alternativa. Se han informado síntomas de espasmo laríngeo, irritación o hinchazón de las vías respiratorias superiores, como estridor y asfixia, en pacientes que reciben medicamentos inhalados de fluticasona propionato/salmeterol.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**5.10 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia**

Después de la administración de AIRDUO SPIROMAX pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata (p. ej., urticaria, angioedema, rash cutáneo, broncoespasmo, hipotensión), incluida la anafilaxia. Se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche tras la inhalación de otros productos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche no deben usar AIRDUO SPIROMAX [consulte Contraindicaciones (4)].

**5.11 Efectos sobre el sistema nervioso central y cardiovascular**

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia con frecuencias de hasta 200 latidos / min, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar e insomnio [ver Sobredosis (10)]. Por lo tanto, AIRDUO SPIROMAX, como todos los productos que contienen aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

Salmeterol, un componente de AIRDUO SPIROMAX, puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes según mediciones de la frecuencia del pulso, la presión arterial y/o síntomas. Aunque tales efectos son poco frecuentes después de la administración de salmeterol a las dosis recomendadas, si ocurren, es posible que sea necesario suspender el medicamento. Además, se ha informado que los agonistas beta producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Grandes dosis de salmeterol inhalado u oral (12 a 20 veces la dosis recomendada) se han asociado con una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, que tiene el potencial de producir arritmias ventriculares.

Se han informado muertes relacionadas con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados.

**5.12 Reducción de la densidad mineral ósea**

Se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración a largo plazo de productos que contienen corticosteroides inhalados. Se desconoce la importancia clínica de los pequeños cambios en la DMO con respecto a consecuencias a largo plazo como fracturas. Los pacientes con mayores factores de riesgo de la disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de medicamentos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

que pueden reducir la masa ósea (p. ej., anticonvulsivos, corticosteroides orales) deben ser monitoreados y tratados con estándares de cuidado establecidos.

**5.13 Efecto sobre el crecimiento**

Los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido AIRDUO SPIROMAX, pueden reducir la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Monitorear el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben AIRDUO SPIROMAX de forma rutinaria (por ejemplo, mediante estadiometría). Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido AIRDUO SPIROMAX, ajuste la dosis de cada paciente a la dosis más baja que controle eficazmente sus síntomas [consulte Posología y administración (2), Uso en poblaciones específicas (8.4)].

**5.14 Glaucoma y cataratas**

Se han notificado casos de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas en pacientes después de la administración a largo plazo de corticosteroides inhalados, incluyendo fluticasona propionato, un componente de AIRDUO SPIROMAX. Por lo tanto, se justifica una vigilancia estrecha en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma y/o cataratas.

Se evaluaron los efectos del tratamiento con otro polvo para inhalación de fluticasona propionato y salmeterol 500 mcg / 50 mcg, fluticasona propionato 500 mcg, salmeterol 50 mcg o placebo sobre el desarrollo de cataratas o glaucoma en un subconjunto de 658 sujetos con EPOC en el ensayo de supervivencia a 3 años. Se realizaron exámenes oftálmicos al inicio del estudio y a las 48, 108 y 158 semanas. No se pueden extraer conclusiones sobre las cataratas de este ensayo, porque la alta incidencia de cataratas al inicio del estudio (61% a 71%) resultó en un número inadecuado de sujetos tratados con otro polvo para inhalación de fluticasona propionato y salmeterol 500 mcg / 50 mcg, que eran elegibles y estaban disponibles para la evaluación de cataratas al final del ensayo (n = 53). La incidencia de glaucoma recién diagnosticado fue del 2% con otro polvo para inhalación de fluticasona propionato y salmeterol 500 mcg / 50 mcg, 5% con fluticasona propionato, 0% con salmeterol y 2% con placebo.

**5.15 Condiciones eosinofílicas y síndrome de Churg-Strauss**

En casos raros, los pacientes que reciben fluticasona propionato inhalado, un componente de AIRDUO SPIROMAX, pueden presentar afecciones eosinofílicas sistémicas. Algunos de estos pacientes tienen características clínicas de vasculitis compatibles con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción y/o suspensión de la terapia con corticosteroides oral después de la introducción de fluticasona propionato. También se han notificado casos de enfermedades eosinofílicas graves con otros corticosteroides inhalados en este entorno clínico. Los médicos deben estar atentos a eosinofilia, erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía que se presentan en sus pacientes. No se ha establecido una relación causal entre fluticasona propionato y estas afecciones subyacentes.

#### **5.16 Condiciones coexistentes**

AIRDUO SPIROMAX, como todos los medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos que responden de forma inusual a las aminas simpaticomiméticas. Se ha informado que dosis de agonistas de receptores beta2 adrenérgicos relacionados a albuterol, cuando se administran por vía intravenosa, agravan la diabetes mellitus y la cetoacidosis preexistentes.

#### **5.17 Hipopotasemia e hiperglicemia**

Los medicamentos agonistas beta-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, posiblemente a través de una desviación intracelular, que tiene el potencial de producir efectos cardiovasculares adversos [consulte Farmacología clínica (12.2)]. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementación. Con poca frecuencia, se observaron cambios clínicamente significativos en la glucosa en sangre y/o el potasio sérico durante los ensayos clínicos con AIRDUO SPIROMAX a las dosis recomendadas.

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

~~El uso de LABA puede resultar en lo siguiente:~~

Las siguientes reacciones adversas clínicamente relevantes se describen en otras secciones del folleto.

- Eventos serios relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- ~~Efectos cardiovasculares y del sistema nervioso central [consulte Advertencias y precauciones (5.11)]~~

~~El uso de corticosteroides sistémicos y locales puede resultar en lo siguiente:~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

- ~~Infección por Candida albicans~~ **Candidiasis Orofaringea** [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Inmunosupresión **y riesgo de infecciones** [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Hiperkorticismo y supresión suprarrenal [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- **Efectos cardiovasculares y del sistema nervioso central [consulte Advertencias y precauciones (5.11)]**
- Reducción de la densidad mineral ósea [consulte Advertencias y precauciones (5.12)]
- Efectos sobre el crecimiento en pediatría [consulte Advertencias y precauciones (5.13)]
- Glaucoma y cataratas [consulte Advertencias y precauciones (5.14)]

**6.1 Experiencia en ensayos clínicos sobre asma**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En dos estudios clínicos de 12 semanas, controlados con placebo (ensayos 1 y 2) [consulte Estudios clínicos (14)], un total de 1364 pacientes adolescentes y adultos con asma sintomático persistente a pesar de la terapia con ICS o ICS/LABA fueron tratados dos veces al día ya sea con placebo; fluticasona propionato MDPI 55 mcg, 113 mcg o 232 mcg (ARMONAIR RESPICLICK, en lo sucesivo denominado fluticasona propionato MDPI); o AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/14 mcg, 113 mcg/14 mcg o 232 mcg / 14mcg. El sesenta por ciento de los pacientes eran mujeres y el 80% de los pacientes eran blancos. La duración media de la exposición fue de 82 a 84 días en los grupos de tratamiento con fluticasona propionato MDPI y AIRDUO SPIROMAX en comparación con 75 días en el grupo de placebo. La Tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas más comunes en los Ensayos 1 y 2 agrupados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**Tabla 2: Reacciones adversas con incidencias  $\geq 3\%$  con AIRDUO SPIROMAX, y más frecuentes que el placebo en sujetos con asma (ensayos 1 y 2)**

Adverse Reaction	Fluticasone Propionate MDPI 55 mcg (n=129) %	Fluticasone Propionate MDPI 113 mcg (n=274) %	Fluticasone Propionate MDPI 232 mcg (n=146) %	AIRDUO RESPICLICK 55 mcg/14 mcg (n=128) %	AIRDUO RESPICLICK 113 mcg/14 mcg (n=269) %	AIRDUO RESPICLICK 232 mcg/14 mcg (n=145) %	Placebo (n=273) %
Nasopharyngitis	5.4	5.8	4.8	8.6	4.8	6.9	4.4
Oral candidiasis*	3.1	2.9	4.8	1.6	2.2	3.4	0.7
Headache	1.6	7.3	4.8	5.5	4.8	2.8	4.4
Cough	1.6	1.8	3.4	2.3	3.7	0.7	2.6
Back pain	0	1.5	1.4	3.1	0.7	0	1.8

\* La candidiasis oral incluye candidiasis orofaríngea, infección fúngica oral y orofaringitis fúngica.

Otras reacciones adversas no enumeradas anteriormente (y que ocurren en  $<3\%$  de los pacientes y en tres o más pacientes en AIRDUO SPIROMAX) que fueron notificadas con mayor frecuencia por pacientes con asma tratados con AIRDUO SPIROMAX en comparación con pacientes tratados con placebo incluyen las siguientes:

Sinusitis, dolor orofaríngeo, faringitis, mareos, influenza, rinitis alérgica, infección del tracto respiratorio, rinitis, congestión nasal, dolor abdominal superior, mialgia, dolor en las extremidades, dispepsia, laceración, dermatitis de contacto y palpitaciones.

Estudio de seguridad a largo plazo. Este fue un estudio abierto de 26 semanas de 674 pacientes tratados previamente con ICS que fueron tratados dos veces al día con fluticasona propionato MDPI 113 mcg o 232 mcg; AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg o 232 mcg / 14 mcg; aerosol para inhalación de fluticasona propionato 110 mcg y 220 mcg; polvo para inhalación de fluticasona propionato y salmeterol (250 mcg/50 mcg) o polvo para inhalación de fluticasona propionato y salmeterol (500 mcg/50 mcg). Los tipos de reacciones adversas fueron similares a los informados anteriormente en estudios controlados con placebo.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de fluticasona propionato y/o salmeterol independientemente de la indicación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos

REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

se eligieron para su inclusión debido a su gravedad, frecuencia de notificación o conexión causal con fluticasona propionato y/o salmeterol o una combinación de estos factores.

Trastornos cardíacos: arritmias (que incluyen fibrilación auricular, extrasístoles, taquicardia supraventricular), taquicardia ventricular.

Trastornos endocrinos: síndrome de Cushing, características cushingoides, reducción de la velocidad de crecimiento en niños/adolescentes, hipercortisolismo.

Trastornos oculares: Glaucoma, visión borrosa y coriorretinopatía serosa central.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, xerostomía.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción de hipersensibilidad inmediata y retardada (incluida una reacción anafiláctica muy rara). Reacción anafiláctica muy rara en pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche.

Infecciones e infestaciones: candidiasis esofágica.

Trastornos metabólicos y nutricionales: hiperglicemia, aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: artralgia, calambres, miositis, osteoporosis.

Trastornos del sistema nervioso: parestesia, inquietud.

Trastornos psiquiátricos: agitación, agresión, depresión. Se han notificado muy raramente y principalmente en niños cambios de comportamiento, incluida hiperactividad e irritabilidad.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: dismenorrea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión torácica; opresión en el pecho, disnea; edema facial y orofaríngeo, broncoespasmo inmediato; broncoespasmo paradójico; traqueítis; sibilancias; informes de síntomas respiratorios superiores de espasmo laríngeo, irritación o hinchazón como estridor o asfixia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: equimosis, fotodermatitis.

Trastornos vasculares: palidez.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

AIRDUO SPIROMAX se ha utilizado concomitantemente con otros fármacos, incluidos los agonistas beta2 de acción corta y los corticosteroides intranasales, que se utilizan habitualmente en pacientes con asma sin reacciones adversas al fármaco [consulte Farmacología clínica (12.2)]. No se han realizado ensayos formales de interacciones medicamentosas con AIRDUO SPIROMAX.

**7.1 Inhibidores del citocromo P450 3A4**

Fluticasona propionato y salmeterol, los componentes individuales de AIRDUO SPIROMAX, son sustratos de CYP3A4. No se recomienda el uso de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con AIRDUO SPIROMAX porque puede producirse un aumento de los corticosteroides sistémicos y de los efectos adversos cardiovasculares.

Ritonavir: Fluticasona propionato: Un ensayo de interacción farmacológica con aerosol nasal acuoso de fluticasona propionato en sujetos sanos ha demostrado que ritonavir (un inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar significativamente la exposición a fluticasona propionato en plasma, lo que resulta en concentraciones séricas de cortisol significativamente reducidas [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Durante el uso posterior a la comercialización, ha habido informes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben fluticasona propionato y ritonavir, resultando en efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal.

Ketoconazol: Fluticasona propionato: La coadministración de fluticasona propionato inhalado por vía oral (1.000 mcg) y ketoconazol (200 mg una vez al día) dio como resultado un aumento de 1,9 veces en la exposición a fluticasona propionato en plasma y una disminución del 45% en el área bajo la curva (AUC) de cortisol plasmático, pero no tuvo efecto en la excreción urinaria de cortisol.

Salmeterol: En un ensayo de interacción farmacológica en 20 sujetos sanos, la coadministración de salmeterol inhalado (50 mcg dos veces al día) y ketoconazol oral (400 mg una vez al día) durante 7 días resultó en una mayor exposición sistémica al salmeterol (el AUC aumentó 16 veces y la Cmax aumentó 1,4 veces). Se retiraron tres (3) sujetos debido a los efectos secundarios de los agonistas beta2 (2 con QTc prolongado y 1 con palpitaciones y taquicardia sinusal). Aunque no hubo un efecto estadístico sobre el QTc medio, la coadministración de salmeterol y ketoconazol se asoció con aumentos más frecuentes en la duración del QTc en comparación con la administración de salmeterol y placebo [consulte Farmacología clínica (12.3)].

REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**7.2 Inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos**

AIRDUO SPIROMAX debe administrarse con extrema precaución a pacientes que estén siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, o dentro de las 2 semanas posteriores a la discontinuación de dichos agentes, porque la acción del salmeterol, un componente de AIRDUO SPIROMAX, sobre el sistema vascular puede verse potenciada por estos agentes.

**7.3 Agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos**

Los betabloqueantes no solo bloquean el efecto pulmonar de los betaagonistas, como el salmeterol, un componente de AIRDUO SPIROMAX, sino que también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes con asma. Por tanto, los pacientes con asma normalmente no deben ser tratados con betabloqueantes. Sin embargo, en determinadas circunstancias, puede que no existan alternativas aceptables al uso de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos para estos pacientes; se podrían considerar los betabloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

**7.4 Diuréticos no ahorradores de potasio**

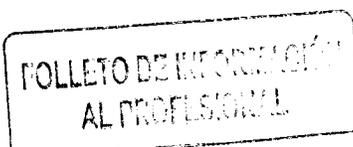
Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos de asa o tiazidas), puede empeorar de forma aguda con los beta-agonistas, como salmeterol, un componente de AIRDUO SPIROMAX, especialmente cuando se excede la dosis recomendada del beta-agonista. Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de AIRDUO SPIROMAX con diuréticos no ahorradores de potasio.

**8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**8.1 Embarazo**

Resumen de riesgo

No hay estudios clínicos aleatorizados de AIRDUO SPIROMAX o monoproductos individuales, fluticasona propionato y salmeterol, en mujeres embarazadas. Existen consideraciones clínicas con el uso de AIRDUO SPIROMAX en mujeres embarazadas [consulte Consideraciones clínicas]. Los estudios de reproducción animal están disponibles con la combinación de fluticasona propionato y salmeterol, así como componentes individuales. En animales, se observó teratogenicidad característica de los corticosteroides, disminución del peso corporal fetal y/o variaciones esqueléticas, en ratas, ratones y conejos, con dosis tóxicas maternas de fluticasona propionato administradas por vía subcutánea, inferiores a la dosis inhalada diaria máxima recomendada en



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

humanos (MRHDID) en una base mcg/m<sup>2</sup> [ver Datos]. Sin embargo, fluticasona propionato administrado por inhalación a las ratas disminuyó el peso corporal fetal, pero no indujo teratogenicidad a una dosis tóxica materna menor que la MRHDID en una base mcg/m<sup>2</sup> [ver Datos]. Experiencia con corticosteroides orales sugiere que los roedores son más propensos a los efectos teratogénicos de los corticosteroides que los humanos. La administración oral de salmeterol a conejas preñadas causó la teratogenicidad característica de la estimulación de los receptores beta adrenérgicos a dosis maternas de aproximadamente 700 veces la MRHDID en una base mcg/m<sup>2</sup>. Estos efectos adversos generalmente ocurrieron en múltiplos grandes de la MRHDID cuando se administró salmeterol por vía oral para lograr altas exposiciones sistémicas. No se produjeron tales efectos con una dosis de salmeterol oral de aproximadamente 420 veces la MRHDID [ver Datos].

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE.UU, el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos, es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

*Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a enfermedades*

En mujeres con asma controlado de manera deficiente o moderado, existe un mayor riesgo de varios resultados adversos perinatales como preeclampsia en la madre y prematuridad, bajo peso de nacimiento y pequeño para la edad gestacional en el recién nacido. Las mujeres embarazadas con asma deben ser monitoreadas de cerca y ajustadas a la medicación según sea necesario para mantener un control óptimo del asma.

Datos

*Datos de animales*

*Fluticasona propionato y salmeterol:* En un estudio de desarrollo embrionario/fetal con ratas preñadas que recibieron la combinación de administración subcutánea de fluticasona propionato y administración oral de salmeterol en dosis de 0/1000, 30/0, 10/100, 30/1000 y 100/10.000 mcg/kg/día (como fluticasona propionato/salmeterol) durante el período de organogénesis, los hallazgos fueron generalmente consistentes con los monoproductos individuales y no hubo exacerbación de los efectos fetales esperados. Se observó onfalocele, aumento de muertes embrionarias/fetales, disminución del peso corporal y variaciones esqueléticas en fetos de rata, en presencia de toxicidad materna, cuando se combinó fluticasona propionato en una dosis aproximadamente 2 veces mayor que la del MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis subcutánea

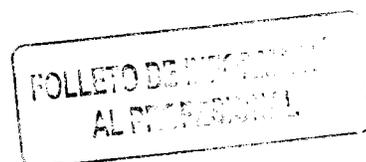
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

materna de 100 mcg/kg/día) y una dosis de salmeterol de aproximadamente 3500 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis oral materna de 10.000 mcg/kg/día). Se observó el *nivel sin efectos adversos observados* (NOAEL) en ratas cuando se combinó fluticasona propionato a una dosis 0,6 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis subcutánea materna de en una dosis materna de 30 mcg/kg/día) y una dosis de salmeterol de aproximadamente 350 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis oral materna de 1000 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrionario/fetal con ratones preñados que recibieron la combinación de administración subcutánea de fluticasona propionato y administración oral de salmeterol en dosis de 0/1400, 40/0, 10/200, 40/1400 o 150/10.000 mcg/kg/día (como fluticasona propionato/salmeterol) durante el período de organogénesis, los hallazgos fueron generalmente consistentes con los monoproductos individuales y no hubo exacerbación de los efectos fetales esperados. Se observaron paladar hendido, muerte fetal, aumento de la pérdida de implantación y osificación retrasada en fetos de ratón cuando se combinó fluticasona propionato a una dosis de aproximadamente 1,4 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis subcutánea materna de 150 mcg/kg/día) y salmeterol a una dosis de aproximadamente 1470 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis oral materna de 10.000 mcg/kg/día). No se observó toxicidad para el desarrollo con dosis combinadas de fluticasona propionato de hasta aproximadamente 0,8 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis subcutánea materna de 40 mcg/kg) y dosis de salmeterol de hasta aproximadamente 420 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis oral materna de 1400 mcg / kg).

*Fluticasona propionato:* En estudios de desarrollo embrionario/fetal con ratas y ratones preñadas dosificados por vía subcutánea durante el período de organogénesis, fluticasona propionato fue teratogénico en ambas especies. Se observó onfalocelo, disminución del peso corporal y variaciones esqueléticas en fetos de rata, en presencia de toxicidad materna, a una dosis aproximadamente 2 veces mayor que la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 100 mcg/kg/día). El NOAEL de rata se observó a aproximadamente 0,6 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 30 mcg/kg/día). Se observaron variaciones en el paladar hendido y el esqueleto fetal en fetos de ratón a una dosis de aproximadamente 0,5 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 45 mcg/kg/día). El NOAEL de ratón se observó con una dosis de aproximadamente 0,16 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 15 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrionario/fetal con ratas preñadas que recibieron dosis por vía inhalatoria durante el período de organogénesis, fluticasona propionato produjo una disminución del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas, en presencia de toxicidad materna, a una dosis aproximadamente 0,5 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis de inhalación materna



REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**

**(REG. ISP N° F-26126/21)**

**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**

**(REG. ISP N° F-26127/21)**

de 25,7 mcg/kg/día); sin embargo, no hubo evidencia de teratogenicidad. El NOAEL se observó con una dosis de aproximadamente 0,1 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis de inhalación materna de 5,5 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrionario/fetal en conejas preñadas que fueron dosificadas por vía subcutánea a lo largo de la organogénesis, fluticasona propionato produjo reducciones del peso corporal fetal, en presencia de toxicidad materna a dosis de aproximadamente 0.02 veces la MRHDID y superiores (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 0,57 mcg/kg/día). La teratogenicidad fue evidente en base a un hallazgo de paladar hendido para 1 feto a una dosis de aproximadamente 0,2 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 4 mcg/kg/día). El NOAEL se observó en fetos de conejo con una dosis de aproximadamente 0,004 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis subcutánea materna de 0,08 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo prenatal y posparto en ratas preñadas administradas por vía subcutánea desde el final de la gestación hasta el parto y la lactancia (día 17 de gestación al día 22 posparto), fluticasona propionato no se asoció con disminuciones en el peso corporal de las crías y no tuvo efectos sobre los puntos de referencia del desarrollo, aprendizaje, memoria, reflejos o fertilidad en dosis hasta aproximadamente equivalentes a la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con dosis subcutáneas maternas de hasta 50 mcg/kg/día).

Fluticasona propionato cruzó la placenta tras la administración subcutánea a ratones y ratas, y tras la administración oral a conejos.

*Salmeterol:* En tres estudios de desarrollo embrionario/fetal, las conejas preñadas recibieron la administración oral de salmeterol en dosis que varían de 100 a 10.000 mcg/kg/día durante el período de organogénesis. En conejas holandesas preñadas a las que se les administraron dosis de salmeterol aproximadamente 700 veces la MRHDID (sobre una base mcg/m<sup>2</sup> a dosis orales maternas de 1000 mcg/kg/día y superiores), se observaron efectos tóxicos fetales como resultado característico de la estimulación de los receptores beta adrenérgicos. Estos incluyeron aperturas precoces de párpados, paladar hendido, fusión esternebral, flexión de extremidades y patas y osificación retardada de los huesos craneales frontales. No se produjeron tales efectos con una dosis de salmeterol de aproximadamente 420 veces la MRHDID (sobre una base mcg/m<sup>2</sup> a una dosis oral materna de 600 mcg/kg/día). Los conejos blancos de Nueva Zelanda fueron menos sensibles ya que solo se observó un retraso en la osificación de los huesos craneales frontales con una dosis de salmeterol aproximadamente 7.000 veces la MRHDID (sobre una base de mcg/m<sup>2</sup> a una dosis oral materna de 10.000 mcg/kg/día).

En dos estudios de desarrollo embrionario/fetal, las ratas preñadas recibieron salmeterol por administración oral en dosis que variaban de 100 a 10.000 mcg/kg/día durante el período de

REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

organogénesis. El salmeterol no produjo toxicidad materna ni efectos embrionarios/fetales en dosis de hasta 3500 veces la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> en dosis orales maternas de hasta 10.000 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas preñadas que fueron dosificadas por vía oral desde el final de la gestación hasta el parto y la lactancia, el salmeterol a una dosis 3500 veces mayor que la MRHDID (en una base mcg/m<sup>2</sup> con una dosis oral materna de 10.000 mcg/kg/día) fue fetotóxico y disminuyó la fertilidad de los supervivientes.

El xinafoato de salmeterol cruzó la placenta luego de la administración oral a ratones y ratas.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgo

No hay datos disponibles sobre la presencia de fluticasona propionato o salmeterol en la leche materna, los efectos en el niño amamantado o los efectos en la producción de leche. Se han detectado otros corticosteroides en la leche materna. Sin embargo, las concentraciones en plasma de fluticasona propionato y salmeterol después de la inhalación de dosis terapéuticas son bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de AIRDUO SPIROMAX y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de AIRDUO SPIROMAX o de la condición materna subyacente.

### Datos

#### Datos de animales

La administración subcutánea de fluticasona propionato tritado a una dosis en ratas lactantes de aproximadamente 0,2 veces la MRHDID para adultos (sobre una base de mcg/m<sup>2</sup>) dio como resultado niveles medibles en la leche. La administración oral de salmeterol en ratas lactantes a una dosis de aproximadamente 2900 veces la MRHDID para adultos (en base a mcg/m<sup>2</sup>) dio como resultado niveles medibles en la leche.

## 8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de AIRDUO SPIROMAX ~~en~~ **ha sido establecida para** el tratamiento del asma en pacientes pediátricos de 12 años o más cuyo asma (1) no se controla adecuadamente con un medicamento de control del asma a largo plazo o (2) justifica el inicio del tratamiento con CI y un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

LABA, ha sido establecido. El uso de AIRDUO SPIROMAX **en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad** para esta indicación  ~~fue es~~ respaldado por la evidencia de dos ensayos adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos de 12 años o más con asma sintomática persistente a pesar del tratamiento con ICS o ICS / LABA (ensayos 1 y 2) [ver Estudios clínicos (14)]. En estos ensayos, 58 adolescentes recibieron AIRDUO SPIROMAX una inhalación dos veces al día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AIRDUO SPIROMAX ~~no ha sido establecida~~ en pacientes pediátricos menores de 12 años **para el tratamiento del asma. La eficacia no fue demostrada en un estudio adecuado y bien controlado conducido en 211 pacientes entre la edad de 4 a 11 años con asma persistente en un régimen de asma estable, que fueron tratados con una inhalación de AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/ 14 mcg, dos veces al día.**

#### *Efecto en el crecimiento*

Los corticosteroides inhalados, incluyendo fluticasona propionato, un componente de AIRDUO SPIROMAX, pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento en adolescentes [consulte Advertencias y precauciones (5.13)]. Se debe controlar el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben ICS, incluido AIRDUO SPIROMAX.

Si un adolescente que toma cualquier corticosteroide parece tener supresión del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de que sea particularmente sensible a este efecto de los corticosteroides. En tales pacientes, los efectos potenciales sobre el crecimiento del tratamiento prolongado con CI, deben sopesarse frente a los beneficios clínicos obtenidos. Para minimizar los efectos sistémicos de los ICS, incluido AIRDUO SPIROMAX, cada paciente debe ajustarse a la dosis más baja que controle eficazmente su asma [consulte Posología y administración (2)].

#### **8.5 Uso geriátrico**

No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia, en los datos recopilados de 54 sujetos de 65 años o más, frente a sujetos más jóvenes que fueron tratados con AIRDUO SPIROMAX en estudios de asma de fase 2 y 3 controlados con placebo.

#### **8.6 Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con AIRDUO SPIROMAX en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que tanto fluticasona propionato como salmeterol se eliminan predominantemente por metabolismo hepático [consulte Farmacología clínica (12.3)], el deterioro de la función hepática puede provocar la acumulación de fluticasona propionato y salmeterol en el plasma. Por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados de cerca.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

**8.7 Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con AIRDUO SPIROMAX en pacientes con insuficiencia renal.

**10. SOBREDOSIS**

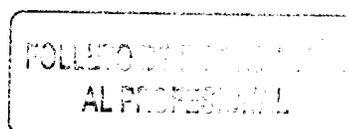
AIRDUO SPIROMAX contiene fluticasona propionato y salmeterol; por tanto, los riesgos asociados con una sobredosis por los componentes individuales descritos a continuación, aplican a AIRDUO SPIROMAX. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de AIRDUO SPIROMAX junto con el establecimiento de una terapia a los síntomas y/o de apoyo adecuada. Se puede considerar el uso prudente de un bloqueador cardiselectivo de los receptores beta, teniendo en cuenta que dicho medicamento puede producir broncoespasmo. Se recomienda la monitorización cardíaca en casos de sobredosis.

Fluticasona propionato

La sobredosis crónica de fluticasona propionato puede provocar signos/síntomas de hipercorticismismo [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]. ~~La inhalación por voluntarios sanos de una dosis única de 4.000 mcg de fluticasona propionato en polvo para inhalación o dosis únicas de 1.760 o 3.520 mcg de fluticasona propionato en aerosol para inhalación CFC fue bien tolerada. Fluticasona propionato administrado en aerosol para inhalación en dosis de 1.320 mcg dos veces al día durante 7 a 15 días a voluntarios humanos sanos también fue bien tolerado. Las dosis orales repetidas de hasta 80 mg al día durante 10 días en voluntarios sanos y las dosis orales repetidas de hasta 20 mg al día durante 42 días en los sujetos fueron bien toleradas. Las reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada y las incidencias fueron similares en los grupos de tratamiento activo y placebo.~~

Salmeterol

Los signos y síntomas esperados con la sobredosis de salmeterol son los de una estimulación beta-adrenérgica excesiva y/o la aparición o exageración de cualquiera de los signos y síntomas de la estimulación beta-adrenérgica (p. ej., convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia con tasas de aumento a 200 latidos/min, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, calambres musculares, boca seca, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general, insomnio, hiperglicemia, hipopotasemia, acidosis metabólica). La sobredosis con salmeterol puede producir una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, lo que puede producir arritmias ventriculares.



REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

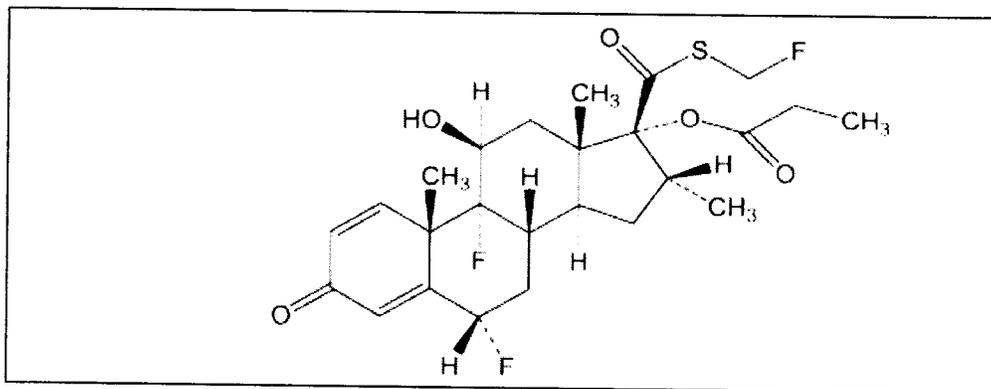
Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos inhalados, el paro cardíaco e incluso la muerte pueden estar asociados con una sobredosis de salmeterol.

### 11. DESCRIPCIÓN

AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg y AIRDUO SPIROMAX 232 mcg / 14 mcg son combinaciones de fluticasona propionato y salmeterol.

#### Fluticasona propionato

Un componente activo de AIRDUO SPIROMAX es fluticasona propionato, un corticosteroide que tiene el nombre químico S-(fluorometil) 6 $\alpha$ ,9-difluoro-11 $\beta$ , 17-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-3- oxoandrostano-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato , 17-propionato y la siguiente estructura química:



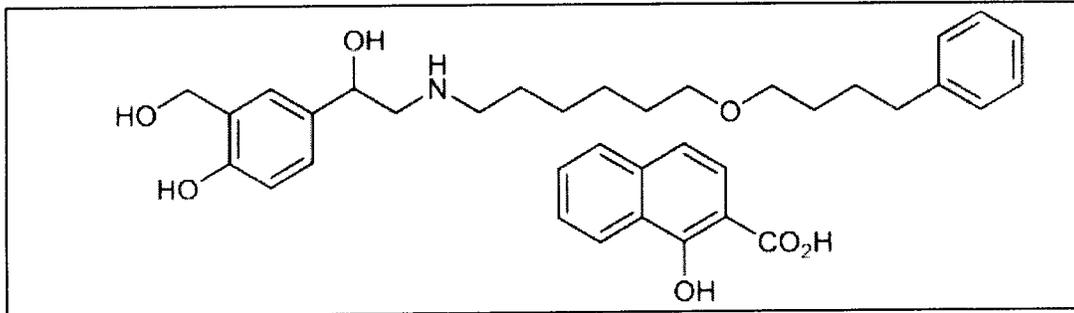
Fluticasona propionato es un polvo blanco con un peso molecular de 500,6 y la fórmula empírica es C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en dimetilsulfóxido y dimetilformamida, y ligeramente soluble en metanol y etanol al 95%.

#### Salmeterol Xinafoato

El otro componente activo de AIRDUO SPIROMAX es el Salmeterol Xinafoato, un broncodilatador adrenérgico beta2. Salmeterol Xinafoato es la forma racémica de la sal del ácido 1-hidroxi-2-naftoico de salmeterol. Tiene el nombre químico 4-hidroxi- $\alpha$ -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol, 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato y la siguiente estructura química:

REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**



Salmeterol Xinafoato es un polvo blanco con un peso molecular de 603,8 y la fórmula empírica es  $C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$ . Es libremente soluble en metanol; ligeramente soluble en etanol, cloroformo e isopropanol; y escasamente soluble en agua.

AIRDUO SPIROMAX

AIRDUO SPIROMAX es un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI) solo para inhalación oral. Contiene fluticasona propionato, salmeterol xinafoato y lactosa monohidrato (que puede contener proteínas de la leche). La abertura de la tapa de la boquilla mide 5,5 mg de la formulación desde el reservorio del dispositivo, que contiene 113 mcg o 232 mcg de fluticasona propionato y 14 mcg de salmeterol base (equivalente a 20,3 mcg de salmeterol xinafoato). La inhalación del paciente a través de la boquilla provoca la desaglomeración y la aerosolización de las partículas del fármaco a medida que la formulación se mueve a través del componente ciclónico del dispositivo. A esto le sigue la dispersión en la corriente de aire.

Bajo condiciones de prueba in vitro estandarizadas, el inhalador AIRDUO SPIROMAX administra 100 mcg o 202 mcg de fluticasona propionato y 12,75 mcg de salmeterol base (equivalente a 18,5 mcg de salmeterol xinafoato), con lactosa desde la boquilla cuando se prueba a un flujo de velocidad de 85 L/min durante 1,4 segundos.

La cantidad de fármaco administrada al pulmón dependerá de factores del paciente, como el perfil de flujo inspiratorio. En sujetos adultos (N = 50, de 18 a 45 años) con asma, el promedio de flujo inspiratorio máximo (PIF) a través del inhalador AIRDUO SPIROMAX fue de 108,28 L/min (rango: 70,37 a 129,24 L / min). En sujetos adolescentes (N = 50, de 12 a 17 años) con asma, el promedio de flujo inspiratorio máximo (PIF) a través del inhalador AIRDUO SPIROMAX fue de 106,72 L / min (rango: 73,64 a 125,51 L / min).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**12.1 Mecanismo de acción**

AIRDUO SPIROMAX: AIRDUO SPIROMAX contiene fluticasona propionato y salmeterol. Los mecanismos de acción descritos a continuación para los componentes individuales se aplican a AIRDUO SPIROMAX. Estos fármacos representan 2 clases diferentes de fármacos (un corticosteroide sintético y un LABA) que tienen diferentes efectos sobre índices clínicos, fisiológicos e inflamatorios.

Fluticasona propionato: Fluticasona propionato es un corticosteroide sintético trifluorado con actividad antiinflamatoria. Fluticasona propionato ha demostrado in vitro exhibir una afinidad de unión por el receptor de glucocorticoides humano que es 18 veces mayor que la de la dexametasona, casi el doble que la de beclometasona 17-monopropionato (BMP), el metabolito activo de beclometasona dipropionato, y más de 3 veces que de budesonida. Los datos del ensayo vasoconstrictor de McKenzie en humanos son consistentes con estos resultados. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

La inflamación es un componente importante en la patogenia del asma. Se ha demostrado que los corticosteroides tienen una amplia gama de acciones en múltiples tipos celulares (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (p. ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos y citocinas) implicados en la inflamación. Estas acciones antiinflamatorias de los corticosteroides contribuyen a su eficacia en el tratamiento del asma.

Salmeterol: Salmeterol es un LABA selectivo. Salmeterol mostró en estudios in vitro que es al menos 50 veces más selectivo para los adrenoreceptores beta2 que albuterol. Aunque los adrenoreceptores beta2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los adrenoreceptores beta1 son los receptores predominantes en el corazón, también hay receptores adrenérgicos beta2 en el corazón humano, comprendiendo del 10% al 50% del total de receptores beta adrenérgicos. No se ha establecido la función precisa de estos receptores, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta2 selectivos puedan tener efectos cardíacos.

Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los receptores beta2 adrenérgicos, incluido el salmeterol, son atribuibles al menos en parte a la estimulación de la adenil ciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión de adenosina trifosfato (ATP) en 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico). Los niveles elevados de AMP cíclico provocan la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente desde los mastocitos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

Las pruebas in vitro muestran que el salmeterol es un inhibidor potente y duradero de la liberación de mediadores de mastocitos, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D<sub>2</sub>, del pulmón humano. El salmeterol inhibe la extravasación de proteínas plasmáticas inducida por histamina e inhibe la acumulación de eosinófilos inducida por el factor activante de plaquetas en pulmones de cobayas cuando se administra por vía inhalada. En humanos, dosis únicas de salmeterol administradas vía aerosol para inhalación, atenúan la hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos.

### **12.2 Farmacodinamia**

#### Efectos sobre el eje suprarrenal hipofisario hipotalámico (HPA)

No hay datos de HPA de ensayos controlados de AIRDUO SPIROMAX en sujetos sanos o con asma.

#### Efectos cardiovasculares y efectos sobre el potasio y la glucosa

##### *AIRDUO SPIROMAX en sujetos sanos*

No se realizaron ensayos clínicos con AIRDUO SPIROMAX que evaluaran los efectos cardiovasculares (CV) en sujetos sanos.

##### *Otros productos de inhalador de polvo seco (DPI) de fluticasona propionato y salmeterol en sujetos sanos*

Dado que los efectos farmacodinámicos sistémicos del salmeterol normalmente no se observan en la dosis máxima aprobada de salmeterol, se utilizaron dosis más altas para producir efectos medibles. Se realizaron cuatro ensayos con sujetos adultos sanos para evaluar los efectos CV:

1. Ensayo cruzado de dosis única con 2 inhalaciones de fluticasona propionato y salmeterol DPI (500 mcg/50 mcg) (dos veces la dosis máxima de salmeterol aprobada para ese DPI por intervalo de dosificación), fluticasona propionato DPI 500 mcg y salmeterol DPI 50 mcg administrados al mismo tiempo, o fluticasona propionato DPI 500 mcg administrado solo,
2. Prueba de dosis acumulativa usando 50 a 400 mcg de salmeterol DPI (1 a 8 veces la dosis máxima aprobada de salmeterol por intervalo de dosificación para ese DPI, respectivamente) administrada sola, o fluticasona propionato y salmeterol DPI (500 mcg/50 mcg),
3. Prueba de dosis repetida durante 11 días con 2 inhalaciones dos veces al día de fluticasona propionato y salmeterol DPI (250 mcg / 50 mcg) (dos veces la dosis máxima aprobada de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

salmeterol para ese DPI por intervalo de dosificación), fluticasona propionato DPI 250 mcg, o salmeterol DPI 50 mcg, y

4. Ensayo de dosis única con 5 inhalaciones de fluticasona propionato y salmeterol DPI (100 mcg / 50 mcg) (cinco veces la dosis máxima de salmeterol aprobada para ese DPI por intervalo de dosificación), fluticasona propionato DPI 100 mcg solo o placebo.

En estos ensayos, no se observaron diferencias significativas en los efectos farmacodinámicos del salmeterol (frecuencia del pulso, presión arterial, intervalo QTc, potasio y glucosa) entre el salmeterol administrado como fluticasona propionato y salmeterol DPI simultáneamente, con fluticasona propionato de inhaladores separados, o como salmeterol solo. Los efectos farmacodinámicos sistémicos del salmeterol no se vieron alterados por la presencia de fluticasona propionato en el producto de fluticasona propionato y salmeterol DPI.

*Otros productos de salmeterol en sujetos con asma:*

Salmeterol inhalado, al igual que otros fármacos agonistas beta-adrenérgicos, puede producir efectos CV dosis dependientes y efectos sobre la glucosa en sangre y/o el potasio sérico [consulte Advertencias y precauciones (5.11, 5.17)]. Los efectos CV (frecuencia cardíaca, presión arterial) asociados con el aerosol para inhalación de salmeterol ocurrieron con una frecuencia similar y son de tipo y gravedad similares a los observados después de la administración de albuterol.

Se estudiaron los efectos del aumento de las dosis inhaladas de salmeterol y de las dosis inhaladas estándar de albuterol en voluntarios y en sujetos con asma. Dosis de salmeterol de hasta 84 mcg administradas como aerosol para inhalación dieron como resultado incrementos de la frecuencia cardíaca de 3 a 16 latidos/minuto, aproximadamente lo mismo que el albuterol dosificado a 180 mcg mediante aerosol de inhalación (4 a 10 latidos / minuto). Los sujetos adultos y adolescentes que recibieron dosis de 50 mcg de salmeterol MDPI (N = 60) se sometieron a monitoreo electrocardiográfico continuo durante dos períodos de 12 horas después de la primera dosis y después de 1 mes de terapia, y no se observaron arritmias clínicamente significativas.

*Uso concomitante de AIRDUO SPIROMAX con otros medicamentos respiratorios:*

*Agonistas beta2 de acción corta:* en ensayos clínicos en sujetos con asma, la necesidad promedio diaria de albuterol de 166 sujetos adultos y adolescentes de 12 años o más que usaban otro producto de fluticasona propionato/salmeterol DPI fue de aproximadamente 1,3 inhalaciones/día, variando de 0 a 9 inhalaciones / día (0 a aproximadamente 4,5 veces la dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

máxima de salmeterol aprobada para ese DPI por intervalo de dosificación). El cinco por ciento (5%) de los sujetos que usaron otro producto de DPI de fluticasona propionato/salmeterol en estos ensayos promediaron 6 o más inhalaciones por día (3 veces la dosis máxima de salmeterol aprobada para ese DPI por intervalo de dosificación) durante el transcurso de las 12 semanas de ensayos. No se observó un aumento en la frecuencia de eventos adversos CV entre los sujetos que hicieron promediaron 6 o más inhalaciones por día.

*Metilxantinas:* En ensayos clínicos en sujetos con asma, 39 sujetos que recibieron otro producto MDPI fluticasona propionato/salmeterol, fluticasona propionato 100 mcg y salmeterol 50 mcg, fluticasona propionato 250 mcg y salmeterol 50 mcg, o fluticasona propionato 500 mcg y salmeterol 50 mcg dos veces al día simultáneamente con un producto de teofilina tuvo tasas de eventos adversos similares a las de 304 sujetos que recibieron otro producto de fluticasona propionato / salmeterol sin teofilina. Se observaron resultados similares en sujetos que recibieron salmeterol 50 mcg más fluticasona propionato 500 mcg dos veces al día simultáneamente con un producto de teofilina (n = 39) o sin teofilina (n = 132).

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

##### *Fluticasona propionato:*

AIRDUO SPIROMAX actúa localmente en el pulmón; por lo tanto, los niveles plasmáticos pueden no predecir el efecto terapéutico. Los ensayos que utilizan la dosificación oral rotulada y no rotulada de fármacos han demostrado que la biodisponibilidad sistémica oral del fluticasona propionato era insignificante (<1%), principalmente debido a la absorción incompleta y al metabolismo presistémico en el intestino y el hígado. Por el contrario, la mayor parte del fluticasona propionato administrado al pulmón se absorbió sistémicamente.

Después de la administración de 232 mcg/14 mcg de AIRDUO SPIROMAX a pacientes de 12 años o más con asma persistente en un ensayo clínico, el valor de C<sub>max</sub> promedio de fluticasona propionato fue de 66 pg/ml con un valor de t<sub>max</sub> medio de aproximadamente 2 horas.

##### *Salmeterol:*

Después de la administración de 232 mcg / 14 mcg de AIRDUO SPIROMAX a pacientes de 12 años o más con asma persistente, los valores promedio de C<sub>max</sub> de salmeterol fueron 60 pg/ml. La mediana de t<sub>max</sub> fue de 5 minutos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

Distribución

*Fluticasona propionato:*

Después de la administración intravenosa, la fase de disposición inicial de fluticasona propionato fue rápida y consistente con su alta solubilidad en lípidos y unión a tejidos. El volumen de distribución promedió 4,2 L/kg.

El porcentaje de fluticasona propionato unido a las proteínas plasmáticas humanas promedia el 99%. Fluticasona propionato se une débil y reversiblemente a los eritrocitos y no se une significativamente a la transcortina humana.

*Salmeterol:*

No se dispone de datos sobre el volumen de distribución de salmeterol.

El porcentaje de salmeterol unido a proteínas plasmáticas humanas promedia el 96% in vitro en el rango de concentración de 8 a 7,722 ng de salmeterol base por mililitro, concentraciones mucho más altas que las alcanzadas después de dosis terapéuticas de salmeterol.

Eliminación

*Fluticasona propionato:*

Tras la administración intravenosa, fluticasona propionato mostró una cinética poliexponencial y tuvo una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 7,8 horas. Las estimaciones de la vida media terminal de fluticasona propionato después de la administración por inhalación oral de AIRDUO SPIROMAX fueron de aproximadamente 10,8 horas.

*Metabolismo*

El aclaramiento total de fluticasona propionato es alto (promedio, 1.093 ml/minuto), con el aclaramiento renal representando menos del 0,02% del total. El único metabolito circulante detectado en humanos es el derivado del ácido 17 $\beta$  carboxílico de fluticasona propionato, que se forma a través de la vía CYP3A4. Este metabolito tiene menos afinidad in vitro (aproximadamente 1/2.000) que el fármaco original por el receptor de glucocorticoides del citosol pulmonar humano y una actividad farmacológica insignificante en estudios con animales. No se han detectado en seres humanos otros metabolitos detectados in vitro utilizando células de hepatoma humano cultivadas.

REF.: MT1719027/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

*Excreción*

Menos del 5% de una dosis oral radiomarcada se excretó en la orina como metabolitos, y el resto se excretó en las heces como fármaco original y metabolitos.

*Salmeterol:*

Las estimaciones de la vida media terminal del salmeterol para AIRDUO SPIROMAX fueron de aproximadamente 12,6 horas.

El resto de xinafoato no tiene actividad farmacológica aparente. La fracción restante de xinafoato se une en gran medida a proteínas (más del 99%) y tiene una vida media de eliminación prolongada de 11 días.

*Metabolismo*

Salmeterol base se metaboliza ampliamente por hidroxilación.

Un estudio in vitro que utilizó microsomas hepáticos humanos mostró que salmeterol se metaboliza ampliamente a  $\alpha$ -hidroxisalmeterol (oxidación alifática) por el CYP3A4. El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, inhibió esencialmente por completo la formación de  $\alpha$ -hidroxisalmeterol in vitro.

*Excreción*

En 2 sujetos adultos sanos que recibieron 1 mg de salmeterol radiomarcado (como salmeterol xinafoato) por vía oral, aproximadamente el 25% y el 60% del salmeterol radiomarcado se eliminó en la orina y las heces, respectivamente, durante un período de 7 días.

Poblaciones específicas

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para fluticasona propionato y salmeterol utilizando datos de 9 ensayos clínicos controlados que incluyeron 350 sujetos con asma de 4 a 77 años que recibieron tratamiento con otro producto MDPI de fluticasona propionato y salmeterol, la combinación de fluticasona propionato propulsada por HFA y aerosol para inhalación de salmeterol, fluticasona propionato MDPI, aerosol para inhalación de fluticasona propionato propulsado por HFA, o aerosol para inhalación de fluticasona propionato propulsado por CFC. Los análisis farmacocinéticos poblacionales para fluticasona propionato y salmeterol no mostraron efectos clínicamente relevantes de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, el índice de masa corporal o el

REF.: MT1719027/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP Nº F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP Nº F-26127/21)

porcentaje del VEF1 previsto, sobre el aclaramiento aparente y el volumen de distribución aparente. AIRDUO SPIROMAX no está aprobado en pacientes pediátricos menores de 12 años.

~~Pacientes geriátricos y pediátricos~~ **Edad:**

No se han realizado estudios farmacocinéticos con AIRDUO SPIROMAX en pacientes ~~pediátricos~~ geriátricos.

**Adolescentes entre los 12 a 17 años de edad:** Se realizó un análisis de subgrupos para comparar pacientes de 12 a 17 (n = 15) años y  $\geq 18$  (n = 23) años después de la administración de 232mcg/14 mcg de AIRDUO SPIROMAX. No se observaron diferencias generales en la farmacocinética del fluticasona propionato y del salmeterol.

*Pacientes masculinos y femeninos:* Se realizó un análisis de subgrupos para comparar pacientes **adolescentes y adultos** masculinos (n = 21) y femeninos (n = 16) después de la administración de 232 mcg/14 mcg AIRDUO SPIROMAX. No se observaron diferencias generales en la farmacocinética de fluticasona propionato y de salmeterol.

*Pacientes con insuficiencia renal:* No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal de la farmacocinética de AIRDUO SPIROMAX.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con AIRDUO SPIROMAX en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que tanto fluticasona propionato como salmeterol se eliminan predominantemente por el metabolismo hepático, el deterioro de la función hepática puede provocar la acumulación de fluticasona propionato y salmeterol en el plasma [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Estudios de interacción farmacológica

En un ensayo de dosis única, la presencia de salmeterol no alteró la exposición de fluticasona propionato.

No se han realizado estudios con AIRDUO SPIROMAX para investigar el efecto del fluticasona propionato sobre la farmacocinética del salmeterol cuando se administra en combinación.

*Estudios de interacción farmacológica con otro producto MDPI de fluticasona propionato/ salmeterol:*

El análisis farmacocinético poblacional de 9 ensayos clínicos controlados en 350 sujetos con asma no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética de fluticasona propionato o de salmeterol después de la coadministración con agonistas beta2, corticosteroides, antihistamínicos o teofilinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

*Inhibidores potentes de CYP3A4:* Fluticasona propionato es un sustrato de CYP3A4. No se recomienda la coadministración de fluticasona propionato y ritonavir, un inhibidor potente de CYP3A4, en base a un ensayo de interacción de fármacos cruzado de dosis múltiples en 18 sujetos sanos [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]. Las concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato después de un aerosol nasal de fluticasona propionato acuoso, fueron indetectables (<10 pg/ml) en la mayoría de los sujetos, y cuando las concentraciones fueron de niveles peak detectables (C<sub>max</sub>) promedió 11,9 pg/ml (rango: 10,8 a 14,1 pg/ml) y el AUC<sub>0-τ</sub> promedió 8,43 pg•h/mL (rango: 4,2 a 18,8 pg•h/mL). Sin embargo, la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-τ</sub> de fluticasona propionato aumentaron a 318 pg/mL (rango: 110 a 648 pg/mL) y 3.102,6 pg•h/mL (rango: 1.207,1 a 5.662,0 pg•h/mL), respectivamente, después de 7 días de coadministración de ritonavir (100 mg dos veces al día) con aerosol nasal de fluticasona propionato acuoso (200 mcg una vez al día). Este aumento significativo en la exposición al fluticasona propionato en plasma resultó en una disminución significativa (86%) en el AUC del cortisol sérico.

*Ketoconazol:* En un ensayo cruzado controlado con placebo en 8 voluntarios adultos sanos, la coadministración de una dosis única de fluticasona propionato inhalado por vía oral (1000 mcg) con dosis múltiples de ketoconazol (200 mg) hasta el estado estacionario resultó en un aumento de la exposición plasmática al fluticasona propionato, una reducción del AUC del cortisol plasmático y ningún efecto sobre la excreción urinaria de cortisol

En un ensayo de interacción medicamentosa cruzado, controlado con placebo en 20 sujetos hombres y mujeres sanos, la coadministración de salmeterol (50 mcg dos veces al día) y ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, (400 mg una vez al día) durante 7 días resultó en un aumento significativo de exposición plasmática de salmeterol determinada por un aumento de 16 veces en el AUC (relación(ratio) con y sin ketoconazol 15,76 [IC 90%: 10,66 y 23,31]) principalmente debido al aumento de la biodisponibilidad de la porción de la dosis que se ingiere. Las concentraciones plasmáticas máximas de salmeterol se incrementaron 1,4 veces (IC del 90%: 1,23 y 1,68). Tres (3) de 20 sujetos (15%) se retiraron de la coadministración de salmeterol y ketoconazol debido a efectos sistémicos mediados por beta-agonistas (2 con prolongación del QTc y 1 con palpitaciones y taquicardia sinusal). La coadministración de salmeterol y ketoconazol no produjo un efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca media, la media de potasio en sangre o la media de glucosa en sangre. Aunque no hubo un efecto estadístico sobre el QTc promedio, la coadministración de salmeterol y ketoconazol se asoció con aumentos más frecuentes en la duración del QTc en comparación con la administración de salmeterol solo y la administración de placebo.

REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

*Eritromicina:* En un ensayo de interacción farmacológica de dosis múltiples, la coadministración de fluticasona propionato inhalado por vía oral (500 mcg dos veces al día) y eritromicina (333 mg 3 veces al día) no afectó la farmacocinética del fluticasona propionato.

En un ensayo de dosis repetidas en 13 sujetos sanos, la administración concomitante de eritromicina (un inhibidor moderado de CYP3A4) y aerosol para inhalación de salmeterol resultó en un aumento del 40% en la  $C_{\max}$  de salmeterol en el estado estacionario (relación (ratio) con y sin eritromicina 1,4 [IC 90%: 0,96 y 2,03],  $P = 0,12$ ), un aumento de 3,6 latidos/min en la frecuencia cardíaca ([95% CI: 0,19 y 7,03],  $P < 0,04$ ), un aumento de 5,8 mseg en el intervalo QTc ([95% CI: -6,14 y 17,77],  $P = 0,34$ ) y sin cambios en el potasio plasmático.

### 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

##### Fluticasona propionato:

Fluticasona propionato no demostró potencial tumorigénico en ratones a dosis orales de hasta 1000 mcg / kg (aproximadamente 10 veces la MRHDID para adultos sobre una base de mcg/m<sup>2</sup>) durante 78 semanas o en ratas a dosis por inhalación de hasta 57 mcg/kg (aproximadamente equivalente al MRHDID para adultos en mcg/m<sup>2</sup>) durante 104 semanas.

Fluticasona propionato no indujo mutación genética en células procariontas o eucariotas in vitro. No se observó efecto clastogénico significativo en linfocitos periféricos humanos cultivados in vitro o en la prueba in vivo de micronúcleos de ratón.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratas machos y hembras a dosis subcutáneas de hasta 50 mcg/kg (aproximadamente equivalente a la MRHDID para adultos sobre una base de mcg/m<sup>2</sup>).

##### Salmeterol:

En un estudio de carcinogenicidad de 18 meses en ratones CD, salmeterol en dosis orales de 1400 mcg/kg y superiores (aproximadamente 240 veces la MRHDID sobre una base de mcg/m<sup>2</sup>) provocó un aumento dosis dependiente en la incidencia de hiperplasia del músculo liso, hiperplasia glandular quística, leiomiomas del útero y quistes ováricos. No se observaron tumores a 200 mcg/kg (aproximadamente 35 veces la MRHDID en una base mcg/m<sup>2</sup>).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

En un estudio de carcinogenicidad oral y por inhalación de 24 meses en ratas *Sprague Dawley*, el salmeterol provocó un aumento dosis dependiente en la incidencia de leiomiomas mesováricos y quistes ováricos a dosis de 680 mcg/kg y superiores (aproximadamente 240 veces la MRHDID en base a mcg/m<sup>2</sup>). No se observaron tumores a 210 mcg / kg (aproximadamente 75 veces la MRHDID sobre una base de mcg/m<sup>2</sup>). Estos hallazgos en roedores son similares a los reportados previamente para otros fármacos agonistas beta adrenérgicos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso humano.

El salmeterol no produjo aumentos detectables o reproducibles en la mutación genética de microbios y mamíferos in vitro. No se produjo actividad clastogénica in vitro en linfocitos humanos o in vivo en una prueba de micronúcleos de rata.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratas macho y hembra a dosis orales de hasta 2000 mcg/kg (aproximadamente 690 veces la MRHDID para adultos sobre una base de mcg/m<sup>2</sup>).

### **13.2 Toxicología y/o farmacología animal**

~~Preclínico~~ Los estudios en animales de laboratorio (cerdos, roedores y perros) han demostrado la aparición de arritmias cardíacas y muerte súbita (con evidencia histológica de necrosis miocárdica) cuando se administran agonistas beta y metilxantinas de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

## **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

Se evaluó la seguridad y eficacia de AIRDUO SPIROMAX en 3004 pacientes con asma. El programa de desarrollo incluyó 2 ensayos confirmatorios de 12 semanas de duración, un ensayo de seguridad de 26 semanas y tres ensayos de rango de dosis. La eficacia de AIRDUO SPIROMAX se basa principalmente en los ensayos de rango de dosis y los ensayos de confirmación que se describen a continuación.

### **14.1 Estudios de rango de dosis en pacientes con asma**

Se evaluaron seis dosis de fluticasona propionato que varían de 16 mcg a 434 mcg (expresadas como dosis medidas) administradas dos veces al día vía MDPI, en 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas en pacientes con asma.

- El ensayo 201 se realizó en pacientes cuyo asma no estaba controlada al inicio y que habían sido tratados con agonistas beta2 de acción corta, solos o en combinación con medicación para el asma que no incluyera corticosteroides. ~~Pacientes tratados con corticosteroides~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

inhalados (ICS) en dosis bajas, pueden haber sido incluidos después de un mínimo de 2 semanas de lavado. Este ensayo contenía un comparador activo conocido de polvo para inhalación de fluticasona propionato 100 mcg, administrado dos veces al día.

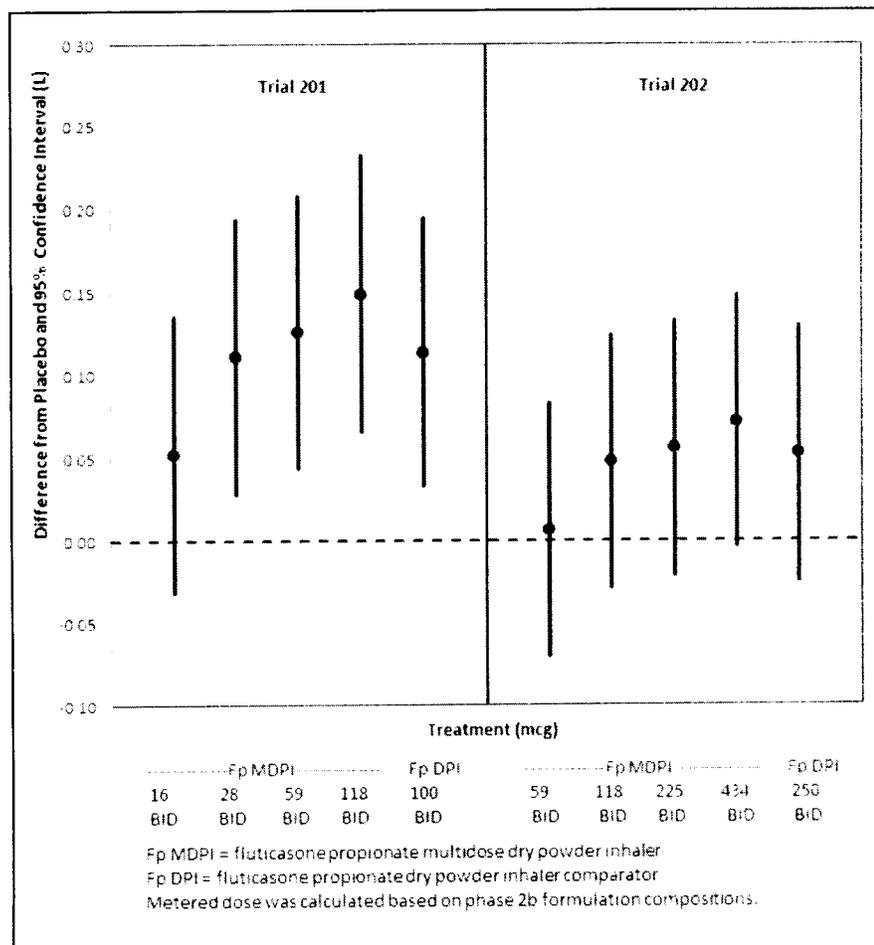
- El ensayo 202 se realizó en pacientes cuyo asma no estaba controlada al inicio, y que habían sido tratados con dosis altas de ICS con o sin LABA. Este ensayo contenía un comparador activo conocido de polvo para inhalación de fluticasona propionato 250 mcg, administrado dos veces al día.

Los ensayos fueron ensayos de rango de dosis de fluticasona propionato MDPI, no diseñados para proporcionar datos de efectividad comparativa y no deben interpretarse como evidencia de superioridad/inferioridad al polvo para inhalación de fluticasona propionato. Las dosis medidas de fluticasona MDPI (16, 28, 59, 118, 225, 434 mcg) utilizadas en el Ensayo 201 y el Ensayo 202 (ver Figura 1) son ligeramente diferentes de las dosis medidas de los productos de comparación (polvo para inhalación de fluticasona) y de los productos de investigación en la fase 3, que son la base de la etiqueta comercial declarada propuesta (55, 113, 232 mcg para fluticasona). Los cambios en las dosis entre la Fase 2 y 3 resultaron de la optimización del proceso de fabricación.

**Figura 1: Cambio medio mínimo cuadrático ajustado de la línea de base en el VEF1 (L) matutino durante 12 semanas (FAS)<sup>a</sup>**

FAS = conjunto de análisis completo;

<sup>a</sup> Los ensayos no fueron diseñados para proporcionar datos de

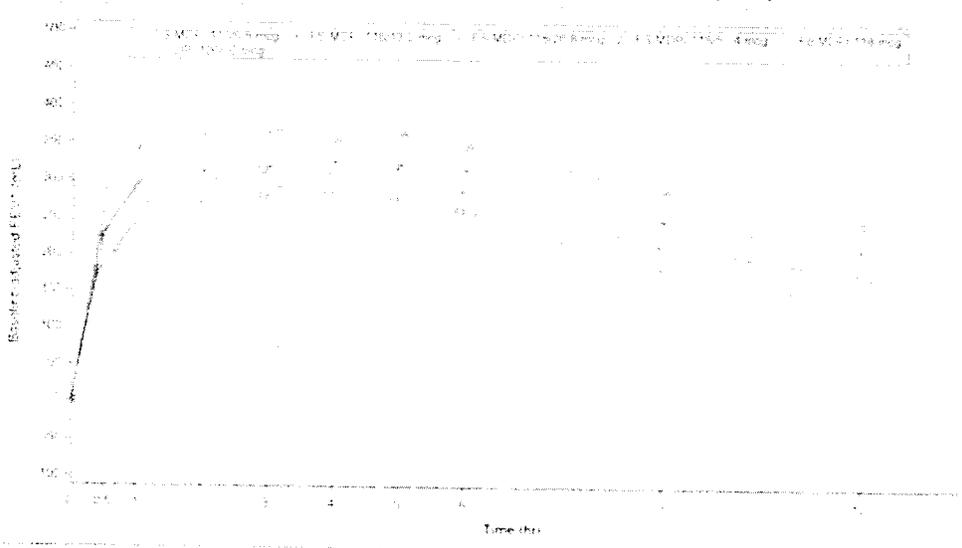


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

*efectividad comparativa y no deben interpretarse como superioridad/ inferioridad al polvo para inhalación de fluticasona propionato.*

La eficacia y seguridad de cuatro dosis de salmeterol xinafoato se evaluaron en un estudio cruzado doble ciego de 6 períodos, en comparación con una dosis única de fluticasona propionato MDPI y un inhalador de polvo seco (DPI) conocido de fluticasona propionato/salmeterol 100 mcg/50 mcg como comparador en pacientes con asma persistente. Los ensayos fueron dosis dependientes del componente de salmeterol de AIRDUO SPIROMAX y no estaban diseñados para proporcionar datos de efectividad comparativa, y no deben interpretarse como evidencia de superioridad/ inferioridad al polvo para inhalación de fluticasona propionato/salmeterol. Las dosis de salmeterol estudiadas fueron de 6,8 mcg, 13,2 mcg, 26,8 mcg y 57,4 mcg en combinación con fluticasona propionato 118 mcg administrado por MDPI (expresado como dosis medida). Las dosis medidas de salmeterol (6,8, 13,2, 26,8, 57,4 mcg) utilizadas en este estudio son ligeramente diferentes de las dosis medidas de los productos de comparación (fluticasona/salmeterol en polvo para inhalación) y de los productos de fase 3 en investigación que son la base de la etiqueta comercial declarada propuesta (55, 113, 232 mcg para fluticasona y 14 mcg para salmeterol). Los productos fase 3 y comerciales se optimizaron para adaptarse mejor a las dosis de los comparadores. Se obtuvo caracterización farmacocinética del plasma en cada período de dosificación. Fluticasona propionato/salmeterol xinafoato MDPI 118 mcg/13,2 mcg tuvo una eficacia clínica similar con una exposición sistémica menor en comparación con los 50 mcg de salmeterol en el inhalador de polvo seco de fluticasona propionato/salmeterol 100 mcg / 50 mcg (Figura 2).

**Figura 2: VEF1 ajustado basal medio (ml) durante 12 horas (FAS)<sup>a</sup>**



REF.: MT1719027/21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP Nº F-26127/21)**

*FS MDPI = inhalador de polvo seco multidosis de fluticasona propionato/salmeterol; Fp MDPI = inhalador de polvo seco multidosis de fluticasona propionato; FS DPI = inhalador de polvo seco de fluticasona propionato/salmeterol; FAS = conjunto de análisis completo; VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; \*Trial no fue diseñado para proporcionar datos de efectividad comparativa y no debe interpretarse como superioridad / inferioridad al polvo para inhalación de fluticasona propionato / salmeterol.*

#### **14.2 Ensayos en el tratamiento del asma**

##### Pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos de fase 3 globales de 12 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, (ensayos 1 y 2) en 1375 pacientes adultos y adolescentes (de 12 años o más, con un VEF1 basal de 40% a 85% de lo normal previsto) con asma que no se controló de manera óptima con la terapia actual. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1 inhalación dos veces al día de AIRDUO SPIROMAX, fluticasona propionato MDPI solo o placebo. Las terapias de mantenimiento para el asma se interrumpieron en el momento de la aleatorización.

Ensayo 1: En este ensayo, se incluyeron pacientes adolescentes y adultos con asma sintomática persistente a pesar de la terapia con corticosteroides inhalados (ICS) o con ICS/LABA en dosis baja o media. Después de completar un período de preinclusión en el que los pacientes fueron tratados con aerosol para inhalación de beclometasona dipropionato 40 mcg dos veces al día y un solo placebo MDPI ciego, los pacientes que cumplieron con los criterios de aleatorización fueron aleatorizados a 1 inhalación dos veces al día de los siguientes tratamientos:

- Placebo MDPI (n = 130)
- Fluticasona propionato MDPI 55 mcg (n = 129)
- Fluticasona propionato MDPI 113 mcg (n = 130)
- AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/14 mcg (n = 129), o
- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg (n = 129)

Las mediciones iniciales del VEF1 fueron similares en todos los tratamientos: fluticasona propionato MDPI 55 mcg 2,132 L, fluticasona propionato MDPI 113 mcg 2,166 L, AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/14 mcg 2,302 L, AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg 2,162 L y placebo 2,188 L.

Los criterios de valoración principales de este ensayo fueron el cambio desde el valor inicial en el VEF1 matutino en la semana 12 para todos los pacientes y el VEF1 estándar ajustado al basal AUEC<sub>0-12h</sub> en la semana 12 analizado para un subconjunto de 312 pacientes que se realizaron espirometría seriada después de la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

Los pacientes en ambos grupos de tratamiento con AIRDUO SPIROMAX tuvieron mejoras significativamente mayores en el VEF1 matutino en comparación con los grupos de tratamiento con fluticasona propionato MDPI y el grupo de placebo:

- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg: cambio promedio LS de 0,315 L a las 12 semanas
- AIRDUO SPIROMAX 55 mcg / 14 mcg: cambio promedio LS de 0,319 L a las 12 semanas
- Fluticasona propionato MDPI 113 mcg: cambio promedio LS de 0,204 L a las 12 semanas
- Fluticasona propionato MDPI 55 mcg: cambio promedio LS de 0,172 L a las 12 semanas
- Placebo: cambio promedio LS de 0,053 L a las 12 semanas

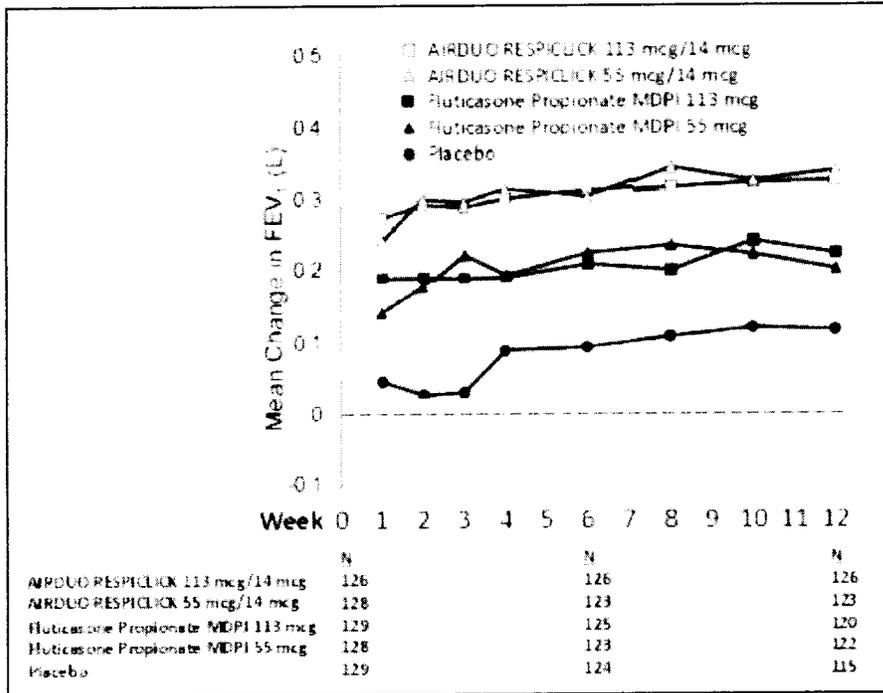
**Las diferencias medias estimadas entre:**

- AIRDUO SPIROMAX 55 mcg / 14 mcg y AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg en comparación con placebo fueron 0,266 L (IC del 95%: 0,172, 0,360) y 0,262 L (IC del 95%: 0,168, 0,356), respectivamente.
- Fluticasona propionato MDPI 55 mcg y el fluticasona propionato MDPI 113 mcg en comparación con placebo fueron 0,119 L (IC del 95%: 0,025, 0,212) y 0,151 L (IC del 95%: 0,057, 0,244), respectivamente.
- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg y fluticasona propionato MDPI 113 mcg fue de 0,111 L (IC del 95%: 0,017; 0,206).
- AIRDUO SPIROMAX 55 mcg / 14 mcg y fluticasona propionato MDPI 55 mcg fue de 0,147 L (IC del 95%: 0,053; 0,242).

Además, los resultados medios del VEF1 en cada visita se muestran en la Figura 3.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26126/21)  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26127/21)

**Figura 3: Cambio medio desde el valor inicial en el VEF1 matutino en cada visita por grupo de tratamiento Ensayo 1 (FAS)**



FAS = conjunto de análisis completo; VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; **Placebo= placebo MDPI**

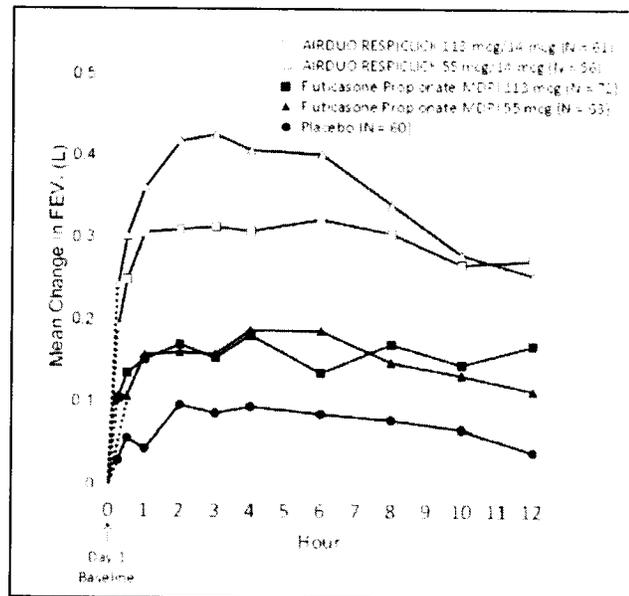
La evidencia de apoyo de la eficacia de AIRDUO SPIROMAX en comparación con placebo se derivó de criterios de valoración secundarios como el promedio semanal del flujo espiratorio máximo matutino y el uso diario total de la medicación de rescate. El Cuestionario de Calidad de Vida para el Asma (AQLQ) para pacientes  $\geq 18$  años o el AQLQ pediátrico (PAQLQ) para pacientes de 12 a 17 años fue evaluado en el Ensayo 1. La tasa de respuesta para ambas medidas se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más como umbral. En el Ensayo 1, la tasa de respuesta para los pacientes que recibieron AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/14 mcg y AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg fue del 51% y 57%, respectivamente, en comparación con el 40% para los pacientes que recibieron placebo, con una razón de probabilidades de 1,53 ( IC del 95%: 0,93; 2,55) y 2,04 (IC del 95%: 1,23; 3,41), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26126/21)  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26127/21)

Las mejoras en la función pulmonar ocurrieron dentro de los 15 minutos posteriores a la primera dosis (15 minutos después de la dosis). En comparación con placebo, la diferencia en el cambio promedio de LS desde el valor inicial del VEF1 para AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/14 mcg y 113 mcg/14 mcg fue de 0,216 y 0,164 L, respectivamente (valor de p no ajustado <0,0001 para ambas dosis en comparación con placebo). Consulte la Figura 4 inferior. La mejora máxima en el VEF1 se produjo generalmente dentro de 3 horas para AIRDUO SPIROMAX 55 mcg/14 mcg y en 6 horas para AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg y las mejoras se mantuvieron durante las 12 horas de prueba, en las semanas 1 y 12 (Figura 4 y Figura 5). Después de la dosis inicial, el VEF1 antes de la dosis en relación con el valor inicial del día 1 mejoró notablemente durante la primera semana de tratamiento y la mejora se mantuvo durante las 12 semanas de tratamiento en el ensayo. No se observó disminución en el efecto broncodilatador de 12 horas con cualquier dosis de AIRDUO SPIROMAX según lo evaluado por el VEF1 después de 12 semanas de terapia.

**Figura 4: Espirometría en serie: cambio medio desde el valor inicial en el VEF1 (L) a las 12 semanas por punto temporal y ensayo del grupo de tratamiento 1 (FAS; subconjunto de espirometría en serie)**

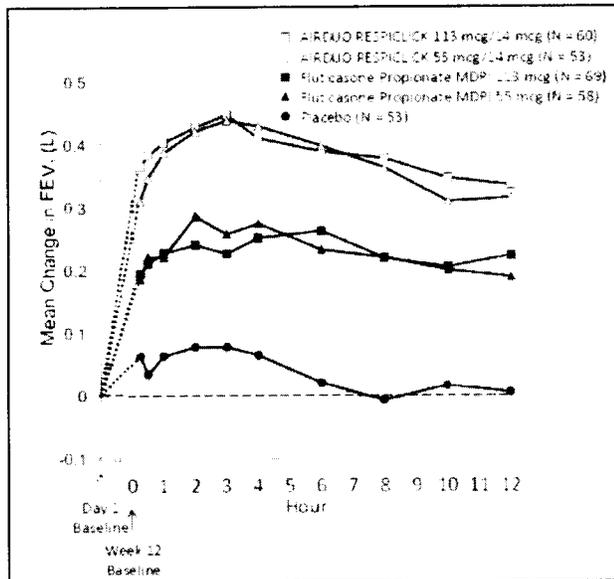
FAS = conjunto de análisis completo; VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Placebo= placebo MDPI



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

**Figura 5: Espirometría en serie: cambio medio desde el valor inicial en el VEF1 (L) en la semana 12 por punto temporal y ensayo del grupo de tratamiento 1 (FAS; subconjunto de espirometría en serie)**

FAS = conjunto de análisis completo; VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; **Placebo= placebo MDPI**



**Ensayo 2:** En este ensayo, se incluyeron adolescentes y pacientes adultos con asma sintomática persistente a pesar ~~de los corticosteroides inhalados~~ del corticosteroide inhalado (ICS) o el tratamiento con ICS / LABA. Después de completar un período de pre-inclusión en el que los pacientes fueron tratados con fluticasona propionato MDPI 55 mcg doble ciego dos veces al día en reemplazo de su terapia actual para el asma, los pacientes que cumplieron con los criterios de aleatorización fueron aleatorizados a 1 inhalación dos veces al día de los siguientes tratamientos:

- Placebo MDPI (n = 145)
- Fluticasona propionato MDPI 113 mcg (n = 146)
- Fluticasona propionato MDPI 232 mcg (n = 146)
- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg (n = 145)
- AIRDUO SPIROMAX 232 mcg/14 mcg (n = 146)

Las mediciones iniciales del VEF1 fueron similares en todos los tratamientos: fluticasona propionato MDPI 113 mcg 2,069 L, fluticasona propionato MDPI 232 mcg 2,075 L, AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg 2,157 L, AIRDUO SPIROMAX 232mcg/14mcg 2,083 L y placebo 2.141 L.

Los criterios de valoración principales de este ensayo fueron el cambio desde el valor inicial en el VEF1 matutino en la semana 12 para todos los pacientes y el VEF1 estándar ajustado al valor basal AUEC<sub>0-12h</sub> en la semana 12 analizados para un subconjunto de 312 pacientes que se realizaron espirometría seriada después de la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

Los resultados de eficacia en este ensayo fueron similares a los observados en el Ensayo 1. Los pacientes de ambos grupos de AIRDUO SPIROMAX tuvieron mejoras significativamente mayores en el VEF1 matutino en comparación con los grupos de fluticasona propionato MDPI y el grupo de placebo:

- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg: cambio medio de LS de 0,271 L a las 12 semanas
- AIRDUO SPIROMAX 232 mcg / 14 mcg: cambio medio de LS de 0,272 L a las 12 semanas
- Fluticasona propionato MDPI 113 mcg: cambio medio de LS de 0,119 L a las 12 semanas
- Fluticasona propionato MDPI 232 mcg: cambio medio LS de 0,179 a las 12 semanas, y
- Placebo: cambio medio LS de -0,004 L a las 12 semanas.

Diferencias medias estimadas entre:

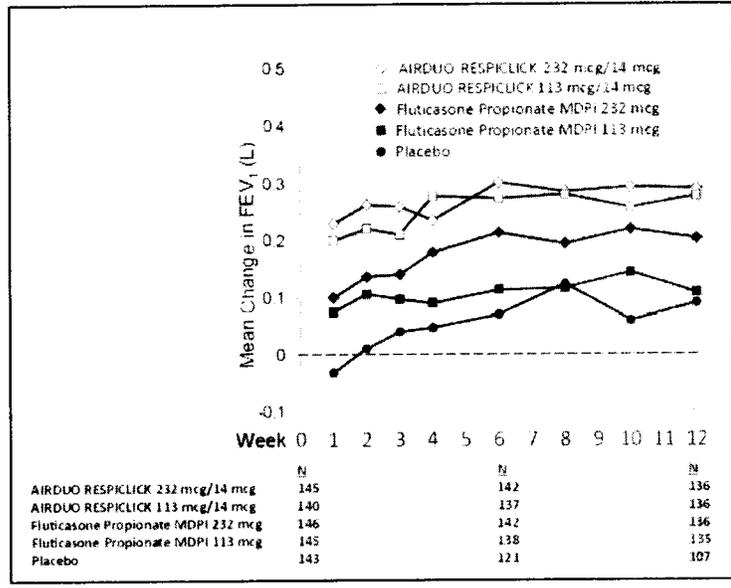
- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg y AIRDUO SPIROMAX 232 mcg / 14 mcg en comparación con placebo fueron 0,274 L (IC del 95%: 0,189, 0,360) y 0,276 L (IC del 95%: 0,191, 0,361), respectivamente.
- Fluticasona propionato MDPI 113 mcg y fluticasona propionato MDPI 232 mcg en comparación con placebo fueron 0,123 L (IC del 95%: 0,038; 0,208) y 0,183 L (IC del 95%: 0,098; 0,268), respectivamente.
- AIRDUO SPIROMAX 232 mcg / 14 mcg y fluticasona propionato MDPI 232 mcg fue de 0.093 L (IC del 95%: 0.009, 0.178).
- AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg y fluticasona propionato MDPI 113 mcg fue de 0,152 L (IC del 95%: 0,066, 0,237).

Además, los resultados medios del VEF1 en cada visita se muestran en la Figura 6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26126/21)  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26127/21)

**Figura 6: Cambio medio desde el valor inicial en el VEF1 matutino en cada visita por grupo de tratamiento Ensayo 2 (FAS)**

FAS = conjunto de análisis completo;  
 VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Placebo= placebo MDPI



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

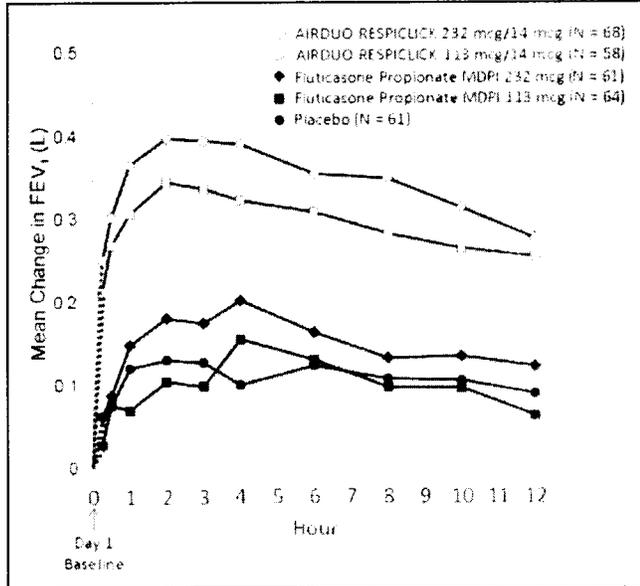
La evidencia de apoyo de la eficacia de AIRDUO SPIROMAX en comparación con placebo se derivó de criterios de valoración secundarios como el promedio semanal del flujo espiratorio máximo matutino y el uso diario total de la medicación de rescate. Hubo menos retiros debido al empeoramiento del asma en pacientes tratados con AIRDUO SPIROMAX que con placebo. En el Ensayo 2 se evaluó el AQLQ para pacientes  $\geq 18$  años o el PAQLQ para pacientes de 12 a 17 años. La tasa de respuesta para ambas medidas se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más como umbral. En el Ensayo 2, la tasa de respuesta para los pacientes que recibieron AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg y AIRDUO SPIROMAX 232 mcg / 14 mcg fue del 48% y 41%, respectivamente, en comparación con el 27% de los pacientes que recibieron placebo, con una razón de probabilidades de 2,59 (IC del 95%: 1,56, 4,31) y 1,94 (IC del 95%: 1,16, 3,23), respectivamente.

Las mejoras en la función pulmonar ocurrieron dentro de los 15 minutos posteriores a la primera dosis (15 minutos después de la dosis). En comparación con placebo, para AIRDUO SPIROMAX 113 mcg / 14 mcg y 232 mcg / 14 mcg, la diferencia en el cambio medio de LS con respecto al valor basal de VEF1 fue de 0,160 L y 0,187 L, respectivamente (valor p no ajustado  $<0,0001$  para ambas dosis en comparación con placebo). La mejora máxima en el VEF1 se produjo generalmente en 3 horas para ambos grupos de dosis de AIRDUO SPIROMAX, y las mejoras se mantuvieron durante las 12 horas de prueba, en las semanas 1 y 12 (Figura 7 y Figura 8). Después de la dosis inicial, el VEF1 antes de la dosis mejoró notablemente en relación con el valor inicial del día 1 durante la primera semana de tratamiento y la mejora se mantuvo durante las 12 semanas de tratamiento en el ensayo. No se observó disminución en el efecto broncodilatador de 12 horas con cualquier dosis de AIRDUO SPIROMAX según lo evaluado por el VEF1 después de 12 semanas de terapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

Figura 7: Espirometría en serie: cambio medio desde el valor inicial en el VEF1 (L) en el día 1 por punto temporal y grupo de tratamiento Prueba 2 (FAS; subconjunto de espirometría en serie)

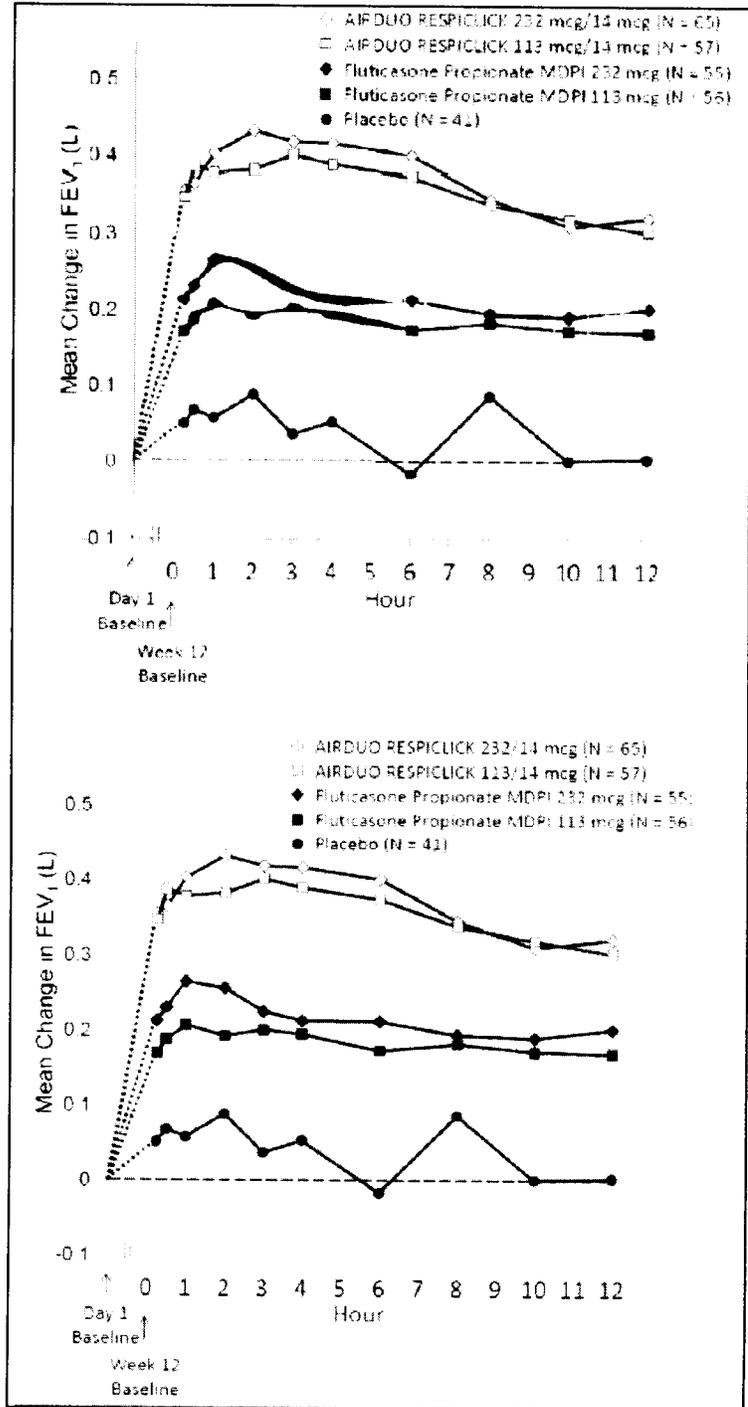
FAS = conjunto de análisis completo; VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; **Placebo= placebo MDP1**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26126/21)  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
 (REG. ISP N° F-26127/21)

**Figura 8: Espirometría en serie: cambio medio desde el valor inicial en el VEF1 (L) en la semana 12 por punto temporal y grupo de tratamiento Prueba 2 (FAS; subconjunto de espirometría en serie)**

FAS = conjunto de análisis completo;  
 VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; **Placebo= placebo MDPI**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

16. ~~CÓMO ADMINISTRAR~~ ES SUMINISTRADO/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

**16-1 ~~Cómo se administra~~ es suministrado**

AIRDUO SPIROMAX polvo para inhalación:

~~se suministra en las siguientes dos concentraciones como~~

- Inhalador de polvo seco, multidosis, ~~blanco~~ (MDPI).
- Cada inhalador es blanco, tiene una tapa amarilla y está empaquetado individualmente en una bolsa de aluminio con un desecante, la cual está empaquetada a su vez en un estuche.
- Cada inhalador contiene 0,45 gramos de formulación y proporciona 60 pulsaciones:
- Disponible en 2 potencias

Dosis	NDC CODE
AIRDUO SPIROMAX 113 mcg/14 mcg	NDC 59310-812-06
AIRDUO SPIROMAX 232 mcg/14 mcg	NDC 59310-822-06

Cada inhalador AIRDUO SPIROMAX tiene un contador de dosis conectado al actuador. Los pacientes nunca deben intentar alterar los números del contador de dosis. Deseche el inhalador cuando el contador muestre 0, 30 días después de abrir la bolsa de aluminio o después de la fecha de vencimiento del producto, lo que ocurra primero. No se puede asegurar la cantidad de medicamento etiquetada en cada actuación después de que el contador muestre 0, aunque el inhalador no esté completamente vacío y continuará funcionando [consulte Información de asesoramiento para pacientes (17)].

**16-2 ~~Almacenamiento y manipulación~~**

Almacenar a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) en un lugar seco, ~~se permiten excursiones (15°C a 30°C)~~. Evite la exposición a calor, frío o humedad extremos.

Guarde AIRDUO SPIROMAX dentro de la bolsa de aluminio protectora contra la humedad sin abrir hasta su uso inicial. Deseche AIRDUO SPIROMAX 30 días después de abrir la bolsa de aluminio o cuando el contador indique 0, lo que ocurra primero. El inhalador no es reutilizable. No intente desarmar el inhalador.

**17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea el prospecto aprobado por la autoridad reguladora (Información para el paciente e instrucciones de uso).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

Los pacientes deben recibir la siguiente información:

Eventos serios de asma

Informe a los pacientes con asma que los LABA, cuando se usan solos, aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma y muerte relacionada con asma. Los datos disponibles muestran que cuando se usan ICS y LABA juntos, como con AIRDUO SPIROMAX, no hay un aumento significativo en el riesgo de estos eventos (**ver advertencias y precauciones (5.1)**).

No apto para síntomas agudos

Informe a los pacientes que AIRDUO SPIROMAX no está destinado a aliviar los síntomas agudos del asma y que no deben utilizarse dosis adicionales para ese fin. Aconseje a los pacientes que traten los síntomas agudos del asma con un agonista beta2 de acción corta inhalado, como el albuterol. Proporcione a los pacientes dichos medicamentos e indíqueles cómo deben usarse (**ver advertencias y precauciones (5.2)**).

Indique a los pacientes que busquen atención médica si experimentan alguno de los siguientes:

- Disminución de la eficacia de los agonistas beta2 de acción corta inhalados.
- Necesidad de más inhalaciones de lo habitual de agonistas beta2 de acción corta inhalados.
- Disminución significativa de la función pulmonar según lo descrito por el médico.

Informe a los pacientes que no deben interrumpir el tratamiento con AIRDUO SPIROMAX sin la orientación de un médico, ya que los síntomas pueden reaparecer después de la interrupción.

~~No use~~ **Evite usar agonistas beta2 de acción prolongada adicionales**

Indique a los pacientes que no utilicen otros LABA para el asma (**ver advertencias y precauciones (5.3)**).

~~Efectos locales~~ **Candidiasis orofaríngea**

Informe a los pacientes que en algunos pacientes se produjeron infecciones localizadas por *Candida albicans* en la boca y la faringe. Si se desarrolla candidiasis orofaríngea, trátela con terapia antimicótica adecuada local o sistémica (es decir, oral) mientras continúa la terapia con AIRDUO SPIROMAX, pero en ocasiones la terapia con AIRDUO SPIROMAX puede necesitar ser interrumpida temporalmente bajo una estrecha supervisión médica. Se recomienda enjuagar la boca con agua sin tragar después de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de aftas (**ver advertencias y precauciones (5.4)**).

REF.: MT1719027/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

Inmunosupresión e infecciones

Advierta a los pacientes que están tomando dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten la exposición a la varicela o el sarampión y, que si están expuestos, consulten a sus médicos sin demora. Informar a los pacientes del posible empeoramiento de infecciones existentes por tuberculosis, hongos, bacterias, virus o parásitos; o herpes simple ocular (**ver advertencias y precauciones (5.5)**).

Hipercorticismismo y supresión suprarrenal

Informe a los pacientes que AIRDUO SPIROMAX puede causar efectos sistémicos corticosteroides de hipercorticismismo y supresión suprarrenal. Además, informe a los pacientes que han ocurrido muertes debido a insuficiencia suprarrenal durante y después de la transferencia desde corticosteroides sistémicos. Los pacientes deben reducir lentamente los corticosteroides sistémicos si se transfieren a AIRDUO SPIROMAX (**ver advertencias y precauciones (5.7)**).

Reacciones de hipersensibilidad inmediata

Informe a los pacientes que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata (por ej., urticaria, angioedema, erupción cutánea, broncoespasmo, hipotensión), incluida la anafilaxia, después de la administración de AIRDUO SPIROMAX. Los pacientes deben suspender AIRDUO SPIROMAX si ocurren tales reacciones y comunicarse con su médico o buscar ayuda médica de emergencia. Se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche tras la inhalación de productos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche no deben tomar AIRDUO SPIROMAX (**ver advertencias y precauciones (5.10)**).

Reducción de la densidad mineral ósea

Informe a los pacientes con mayor riesgo de disminución de la DMO, que el uso de corticosteroides puede suponer un riesgo adicional (**ver advertencias y precauciones (5.12)**).

Velocidad de crecimiento reducida

Informe a los pacientes que los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido fluticasona propionato, pueden provocar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes adolescentes. Los médicos deben seguir de cerca el crecimiento de los adolescentes que toman corticosteroides por cualquier vía (**ver advertencias y precauciones (5.13)**).

REF.: MT1719027/21

♦ ♦ ♦  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26126/21)**  
**AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN**  
**(REG. ISP N° F-26127/21)**

Efectos oculares

El uso prolongado de corticosteroides inhalados puede aumentar el riesgo de algunos problemas oculares (cataratas o glaucoma); considere la posibilidad de exámenes oculares regulares (**ver advertencias y precauciones (5.14)**).

Riesgos asociados con la terapia con agonistas beta

Informe a los pacientes de los efectos adversos asociados con los agonistas beta2, como palpitaciones, dolor en el pecho, frecuencia cardíaca rápida, temblores o nerviosismo (**ver advertencias y precauciones (5.11)**).

Embarazo

Informe a las pacientes embarazadas o en período de lactancia que deben comunicarse con su médico sobre el uso de AIRDUO SPIROMAX (**ver advertencias y precauciones (8.1)**).

Úselo diariamente para obtener el mejor efecto

Los pacientes deben usar AIRDUO SPIROMAX a intervalos regulares según las indicaciones. La dosis diaria de AIRDUO SPIROMAX no debe exceder 1 inhalación dos veces al día. Aconseje a los pacientes que, si omiten una dosis, tomen la siguiente dosis a la misma hora que normalmente lo hacen y que no tomen 2 dosis a la vez. Los pacientes individuales experimentarán de manera variable, el tiempo de inicio y el grado de alivio de los síntomas y es posible que no se logre el beneficio completo hasta que se haya administrado el tratamiento durante 1 a 2 semanas o más. Los pacientes no deben aumentar la dosis prescrita, pero deben comunicarse con sus médicos si los síntomas no mejoran o si la condición empeora. Indique a los pacientes que no dejen de utilizar AIRDUO SPIROMAX de forma abrupta. Los pacientes deben comunicarse con sus médicos de inmediato si interrumpen el uso de AIRDUO SPIROMAX.

Contador de dosis

Indique a los pacientes que AIRDUO SPIROMAX tiene un contador de dosis que muestra el número de pulsaciones (inhalaciones) que quedan en el inhalador. Cuando el paciente recibe un nuevo inhalador, se mostrará el número 60. El contador de dosis hará una cuenta atrás cada vez que se abra y se cierre la boquilla. Cuando el contador de dosis llegue a 20, el color de los números cambiará a rojo para recordarle al paciente que se comunique con su farmacéutico o médico para reabastecer su medicamento. Cuando el contador de dosis llega a 0, el paciente debe dejar de usar el inhalador y desecharlo de acuerdo a la regulación local.

REF.: MT1719027/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AIRDUO SPIROMAX 113/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26126/21)  
AIRDUO SPIROMAX 232/14 POLVO PARA INHALACIÓN  
(REG. ISP N° F-26127/21)

Cuidado y almacenamiento del inhalador

Indique a los pacientes que no abran su inhalador a menos que estén tomando una dosis. Abrir y cerrar repetidamente la tapa sin tomar medicación desperdiciará la medicación y puede dañar el inhalador.

Aconseje a los pacientes que mantengan su inhalador seco y limpio en todo momento. Nunca lave ni ponga ninguna parte del inhalador en agua. El paciente debe reemplazar el inhalador si se lava o se coloca en agua. Aconseje a los pacientes que reemplacen inmediatamente el inhalador si la tapa de la boquilla está dañada o rota.

Limpie suavemente la boquilla con un paño o pañuelo seco según sea necesario.

Indique a los pacientes que guarden el inhalador a temperatura ambiente y que eviten la exposición a calor, frío o humedad extremos.

Indique a los pacientes que nunca deben desarmar el inhalador.

Informe a los pacientes que deben desechar AIRDUO SPIROMAX cuando el contador de dosis muestre 0, 30 días después de abrir la bolsa de aluminio o después de la fecha de vencimiento del producto, lo que ocurra primero.

**LABORATORIO CHILE S.A.**