

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA

FLIXOVENT® SUSPENSION EN AEROSOL



1. DENOMINACION DISTINTIVA.

FLIXOVENT®

2. DENOMINACION GENERICA.

Salmeterol y Fluticasona

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION.

FLIXOVENT®

Forma farmacéutica: Suspensión en aerosol

Cada g contiene:

	25 µg/50 µg	25 µg/125 µg	25 µg/250 µg
Xinafoato de Salmeterol equivalente a:	0.33 mg	0.33 mg	0.33 mg
de Salmeterol Propionato de Fluticasona	0.67 mg	1.67 mg	3.33 mg
Vehículo cbp	1.0 g	1.0 g	1.0 g

4. INDICACIONES TERAPEUTICAS.

Antiinflamatorio esteroideo y Broncodilatador.

FLIXOVENT® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de la vía aérea, incluyendo el asma, en niños y adultos, así como cuando la combinación de un broncodilatador y un esteroide inhalado sea apropiada. Esto puede incluir:

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

FLIXOVENT® está indicado para el tratamiento regular de la bronquitis crónica y enfisema (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)).

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA. FARMACOCINETICA

No existe evidencia en animales y humanos en relación a que la administración concomitante por vía inhalada de Salmeterol y Fluticasona, afecte la farmacocinética de cada componente en comparación a su administración por separado. Por lo tanto, para propósitos de revisión de la farmacocinética de **FLIXOVENT®**, cada componente puede ser considerado por separado.

Aunque las concentraciones plasmáticas de **FLIXOVENT®** son muy bajas, no puede excluirse una posible interacción con otros sustratos o inhibidores del sistema CYP3A4.

Salmeterol:

El Salmeterol actúa localmente a nivel pulmonar, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas no son indicadores de sus efectos terapéuticos. Existe información limitada de la farmacocinética de Salmeterol debido a la dificultad técnica para analizar el fármaco en el plasma por sus bajas concentraciones después de la administración de dosis terapéuticas por vía inhalada (aproximadamente 200 pg/mL o menores). Después de la dosificación regular con Xinafoato de Salmeterol, puede detectarse ácido hidroxinaftóico en la circulación sistémica, el cual alcanza concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 ng/mL. Estas concentraciones son hasta 1000 veces más bajas que los niveles en estado estable que se observan en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos perjudiciales después de la administración regular de Salmeterol a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

Propionato de Fluticasona:

La biodisponibilidad absoluta del Propionato de Fluticasona administrado por vía inhalada en sujetos sanos, varía entre 10-30% aproximadamente de la dosis nominal dependiendo del dispositivo utilizado para la inhalación. En los pacientes con Enfermedad Obstructiva Reversible de la Vía Aérea o con EPOC, se ha observado un grado menor de exposición sistémica a Propionato de Fluticasona inhalado. La absorción ocurre principalmente a nivel pulmonar y es inicialmente rápida, posteriormente prolongada. Una parte de la dosis inhalada puede ser deglutida, sin embargo, su contribución es mínima para que haya una exposición sistémica debido a su baja solubilidad acuosa.

y metabolismo presistémico, resultando en una biodisponibilidad menor del 1%. Hay un incremento lineal en la exposición sistémica con el incremento de la dosis inhalada. Propionato de Fluticasona tiene un alto aclaramiento plasmático (1150 mL/min), un amplio volumen de distribución en estado estable (aproximadamente de 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 hrs.. La fijación a proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91%).

Propionato de Fluticasona es eliminado rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo (metabolito inactivo: ácido carboxílico), por el citocromo P₄₅₀, enzima CYP3A4.

La eliminación renal de Propionato de Fluticasona es insignificante (< 0.2%) y menos del 5% como metabolito. Debe de tenerse cuidado cuando se co-administren inhibidores CYP3A4 conocidos, ya que existe un potencial de aumento a la exposición sistémica a Propionato de Fluticasona.

FARMACODINAMIA

Estudios clínicos con **FLIXOVENT®**

ASMA

Un estudio de doce meses, en gran escala (Obteniendo un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control, GOAL]), en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de **FLIXOVENT®** contra la monoterapia con el corticoesteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'*** o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con **FLIXOVENT®** lograron un asma "bien controlada"* en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticoesteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con **FLIXOVENT®** lograron el "control total"*** del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticoesteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con **FLIXOVENT®** (y con una dosis más baja del corticoesteroide inhalado), en comparación con el corticoesteroide inhalado solo.

El estudio GOAL también demostró que:

- La frecuencia de exacerbaciones con **FLIXOVENT®** fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticoesteroide inhalado.

- El logro de un asma "bien controlada" y "totalmente controlada" mejoró la Calidad de Vida (CV). Después del tratamiento con **FLIXOVENT®**, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CV, medida por un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

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

**Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, función pulmonar de 80% o más del valor predicho, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticoesteroide inhalado 60% más baja con **FLIXOVENT®** en comparación con la monoterapia con el corticoesteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de la vía aérea, medida por biopsia bronquial y lavado bronco alveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con **FLIXOVENT®** mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con **FLIXOVENT®** en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos sin restricción a 10% de reversibilidad a un β₂-agonista de acción corta:

Pruebas clínicas controladas con placebo durante 6 meses han mostrado que el uso regular de **FLIXOVENT®** 50/250 y 50/500 µg, mejora rápida y significativamente la función pulmonar y reduce en grado significativo la disnea y el uso de medicamentos de rescate. También hubo una mejoría significativa en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un β₂-agonista de acción corta:

Estudios clínicos controlados con placebo durante un período de 6 y 12 meses, han mostrado que el uso regular de **FLIXOVENT®** 50/500 µg, mejora rápida

y significativamente la función pulmonar y reduce en grado significativo la disnea y el uso de medicamentos de rescate. Durante un período de más de 12 meses disminuyó notablemente el riesgo de exacerbaciones de la EPOC y la necesidad de administrar cursos adicionales de corticoesteroides orales. También hubo una mejoría significativa en el estado de salud.

FLIXOVENT® 50/500 µg fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud, así como para reducir el riesgo de exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores como en ex fumadores.

Mecanismo de acción:

FLIXOVENT® contiene Salmeterol y Propionato de Fluticasona, los cuales, tienen diferente mecanismo de acción. Salmeterol protege contra los síntomas; Propionato de Fluticasona mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones. **FLIXOVENT®** puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo terapia combinada con un β -agonista y un corticoesteroide inhalados. Los mecanismos de acción de ambos fármacos se exponen a continuación:

Salmeterol:

El Salmeterol es un β_2 -agonista selectivo de acción prolongada (12 horas), el cual posee una larga cadena la cual se une al exo-sitio del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del Salmeterol ofrecen una mayor protección contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una broncodilatación de mayor duración, por lo menos de 12 horas, que las dosis recomendadas de β_2 -agonistas de acción corta convencionales.

Diversas pruebas in vitro han demostrado que Salmeterol es un inhibidor potente y de larga duración, en el pulmón humano, de mediadores químicos liberados de los mastocitos como son la histamina, los leucotrienos y prostaglandina D2.

En el ser humano, Salmeterol inhibe las fases temprana y tardía de la respuesta a un alérgeno inhalado; esta última con una persistencia de más de 30 horas después de una sola dosis cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. La administración de dosis únicas de Salmeterol atenúan la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que Salmeterol tiene un efecto adicional no broncodilatador, pero el significado clínico completo aun no es claro. Este mecanismo es diferente de los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides.

Propionato de Fluticasona:

El Propionato de Fluticasona por inhalación en las dosis recomendadas, tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoide a nivel pulmonar, resultando

en una reducción de los síntomas y exacerbaciones del asma, sin los efectos secundarios de los corticoesteroides administrados por vía sistémica.

La producción diaria de hormonas corticosuprarrenales permanece dentro de los límites normales durante el tratamiento prolongado con Propionato de Fluticasona administrado por vía inhalada, aún, a la máxima dosis recomendada en niños y/o adultos. Después de la transferencia de otros esteroides inhalados, la producción diaria mejora gradualmente, a pesar del uso pasado y presente intermitente de esteroides orales, con lo que demuestra el retorno de la función suprarrenal normal bajo Propionato de Fluticasona inhalado. La reserva suprarrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, según se mide por el incremento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, es posible que durante un tiempo considerable persista algún deterioro residual de la reserva suprarrenal por un tratamiento previo y debe de tenerse presente.

6. CONTRAINDICACIONES.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

- El manejo de la enfermedad obstructiva reversible de la vía aérea deberá normalmente llevar un programa escalonado y la respuesta del paciente deberá ser monitoreada clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar.
- **FLIXOVENT®** no debe utilizarse para el alivio de los síntomas agudos, para ello, se requiere de un broncodilatador de acción rápida y corta (ejemplo: salbutamol). Los pacientes deben de ser informados para que lleven consigo este tratamiento todo el tiempo.
- El incremento en el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica deterioro del control del asma y los pacientes deben de ser examinados por un médico.
- Un deterioro repentino y progresivo del control del asma puede amenazar la vida del paciente, por lo tanto, deberá ser evaluado por un médico. Debe de considerarse la posibilidad de incrementar la terapia con corticoesteroides. Adicionalmente, si la posología manejada de **FLIXOVENT®** no ha permitido un control adecuado de la enfermedad, el paciente deberá ser evaluado nuevamente.
- Deberá considerarse la posibilidad de administrar terapia corticoesteroide adicional e incluso antibióticos en caso de haber una exacerbación asociada con un proceso infeccioso.

- En los pacientes con asma el tratamiento con **FLIXOVENT®** no debe de suspenderse en forma abrupta, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser discontinuado en forma gradual, bajo supervisión médica. En los pacientes con EPOC, la suspensión del tratamiento puede asociarse con descompensación sintomática y debe de ser supervisada por un médico.
- Como sucede con todos los fármacos inhalados que contienen corticoesteroides, **FLIXOVENT®** debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente.
- **FLIXOVENT®** debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis.
- En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como elevación de la tensión arterial sistólica y de la frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores de las terapéuticas. Por esta razón, **FLIXOVENT®** debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.
- Existe la posibilidad de que se produzca un descenso transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis más altas que las terapéuticas. Por lo tanto, **FLIXOVENT®** debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.
- Diversos efectos sistémicos pueden llegar a presentarse con el uso de cualquier corticoesteroide administrado por vía inhalada, particularmente cuando se manejan dosis altas durante períodos prolongados; estos efectos tienen una frecuencia mucho menor con **FLIXOVENT®** comparada con el uso de los corticoesteroides por vía oral. Los posibles efectos incluyen: Síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Es importante, por lo tanto, que la dosis de los corticoesteroides inhalados sea titulada a la dosis más baja, con la cual se obtenga un control sostenido del asma.
- La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal, siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticoesteroides (ver sección 14).
- Se recomienda que en niños que reciban tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados, la estatura sea monitoreada regularmente.
- Algunos individuos pueden exhibir una susceptibilidad mayor a los efectos de los corticoesteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.
- Debido a la posibilidad de presentarse una respuesta adrenal alterada, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que sean transferidos de la terapia esteroidea oral a terapia con Fluticasona inhalada, y la función corticosuprarrenal debe ser monitoreada regularmente.
- Posterior a la introducción de la Fluticasona inhalada, la suspensión de la terapia sistémica deberá ser gradual y se debe recomendar a los pacientes llevar consigo una tarjeta de precaución que indique la posible necesidad de recibir terapia esteroidea adicional en situaciones de estrés.
- En muy raras ocasiones, han habido reportes de incremento en las concentraciones de glucosa en sangre (ver sección 9); esto debe ser tomado en cuenta cuando se prescriba **FLIXOVENT®** a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

EMBARAZO:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo deberá contemplarse, si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el producto. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales, ya sea con cada uno de los fármacos o en combinación, revelaron los efectos fetales previstos con los niveles sistémicos excesivos de exposición a un potente agonista de los receptores β_2 adrenérgicos y a un glucocorticoide.

LACTANCIA:

La extensa experiencia clínica con fármacos de esta clase no ha mostrado evidencia de efectos a nivel fetal cuando se administran a dosis terapéuticas. Ni Salmeterol ni Fluticasona han exhibido potencial alguno de toxicidad genética.

Las concentraciones plasmáticas de Salmeterol y Fluticasona después de dosis terapéuticas administradas por vía inhalada son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna sean en consecuencia, bajas (observado en estudios en animales en período de lactancia). No existe experiencia en humanos.

La administración de **FLIXOVENT®** durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico tratante, valorando riesgo - beneficio.

Existe poca experiencia con relación al uso de Salmeterol y Fluticasona durante el embarazo y la lactancia en humanos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Dado que **FLIXOVENT®** contiene Salmeterol y Fluticasona, las reacciones secundarias que pueden presentarse dependerán de cualquiera de los dos principios activos. No existe evidencia de que se presenten reacciones secundarias adicionales al administrar ambos fármacos en forma concomitante.

Como sucede con otras terapias inhaladas, puede llegar a presentarse broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de la disnea después de la administración de la dosis. Esto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de corta duración y rápida acción. **FLIXOVENT®** deberá interrumpirse inmediatamente, el paciente será evaluado y deberá instituirse terapia alternativa de ser necesario.

Salmeterol:

- Existen reportes de irritación orofaríngea.
- Como con otros β_2 agonistas, se ha reportado temblor fino, palpitations y cefalea, los cuales tienden a ser transitorios y disminuyeron con la terapia regular.
- Pueden llegar a presentarse arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.
- Han habido reportes de artralgias y reacciones de hipersensibilidad que incluyen rash, edema y angioedema.
- Raros reportes de calambres musculares.
- En muy raras ocasiones, ha habido reportes de hiperglucemia.

Propionato de Fluticasona:

- En algunos pacientes puede llegar a presentarse ronquera y candidiasis en boca y garganta. Ambas pueden ser aliviadas mediante la realización de enjuagues con agua, posterior al uso de **FLIXOVENT®**. La candidiasis sintomática puede ser tratada con terapia antimicótica tópica.
- Con poca frecuencia se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea.
- Se han reportado raros casos de angioedema (edema facial y orofaríngeo); síntomas respiratorios como disnea o broncoespasmo y muy raramente reacciones anafilácticas.
- Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión

adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver sección 7).

- En muy raras ocasiones ha habido reportes de hiperglucemia.
- Muy rara vez se han presentado comunicaciones de ansiedad, trastornos del sueño y cambios de conducta, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Combinación Salmeterol/Propionato de Fluticasona:

- En estudios clínicos, comúnmente se ha reportado ronquera, irritación de la garganta, cefalea, candidiasis bucofaríngea y palpitations.

En el período postcomercialización:

- Con poca frecuencia, reportes de reacciones cutáneas de hipersensibilidad.
- En raras ocasiones, angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo), disnea y/o broncoespasmo y en muy raras ocasiones, reacciones anafilácticas.
- En muy raras ocasiones reportes de ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del comportamiento como hiperactividad e irritabilidad, predominantemente en niños.
- En muy raras ocasiones también ha habido reportes de hiperglucemia.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO.

- Deberá evitarse la administración concomitante de β -bloqueadores (selectivos o no selectivos), a menos, que haya motivos contundentes para su uso.
- En circunstancias normales, después de la administración por vía inhalada de Propionato de Fluticasona, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas debido al extenso metabolismo de primer paso y a la alta eliminación sistémica mediada por la isoenzima 3A4 del citocromo P₄₅₀ en el intestino y el hígado. En consecuencia, es poco probable que se presenten interacciones medicamentosas clínicamente significativas.
- Un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, mostró que el Ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P₄₅₀), tiene la capacidad de incrementar, de manera significativa, las concentraciones plasmáticas de Propionato de Fluticasona, dando como resultado reducciones muy marcadas en las concentraciones de cortisol sérico. Durante su uso posterior a la comercialización, ha habido comunicaciones de interacciones medicamentosas

clínicamente significativas en pacientes que reciben Propionato de Fluticasona y Ritonavir, mismas que originaron la aparición de efectos colaterales característicos de los corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante del Propionato de Fluticasona con Ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de aquellos efectos colaterales característicos de los corticoesteroides sistémicos.

- Algunos estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P₄₅₀ producen aumentos insignificantes (Eritromicina) y leves (Ketoconazol) en la exposición sistémica al Propionato de Fluticasona, sin que se presenten reducciones notorias en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda tener cuidado cuando se coadministren estos inhibidores con **FLIXOVENT®**.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

No se han reportado.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Estudios de toxicidad reproductiva en animales, con Salmeterol o Fluticasona o bien, ambos administrados en combinación, indican que los efectos fetales pueden esperarse sólo con exposiciones sistémicas altas. Ambos fármacos: Salmeterol y Fluticasona no han demostrado potencial alguno para causar toxicidad genética.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Vía de administración: Inhalación Oral.

Se debe concientizar a los pacientes de que para un beneficio óptimo, **FLIXOVENT®** debe de administrarse con regularidad, aún cuando el paciente se encuentre asintomático.

Los pacientes deben de ser evaluados regularmente por un médico, con la finalidad de constatar que la concentración que estén recibiendo de **FLIXOVENT®** continúe siendo la óptima y solo debe de cambiarse por instrucciones del médico.

Enfermedad Obstructiva reversible de la vía aérea:

La dosis debe de titularse a la más baja posible con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas; durante la titulación a la dosis más baja efectiva posible, puede incluirse el administrar **FLIXOVENT®** una vez al día.

Los pacientes deben recibir la concentración y **FLIXOVENT®** que contenga la dosis de Fluticasona apropiada a la severidad de su enfermedad.

Si un paciente está controlado inadecuadamente con la monoterapia con un corticoesteroide inhalado, la sustitución por **FLIXOVENT®** con una dosis terapéutica equivalente del corticoesteroide, podría resultar en una mejoría en el control del asma, para pacientes cuyo control del asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticoesteroide inhalado, la sustitución por **FLIXOVENT®** podría permitir una reducción de la dosis del corticoesteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma. Para información adicional, favor de consultar la sección 5. Farmacocinética y Farmacodinamia.

Dosis recomendadas:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Dos inhalaciones de:

Salmeterol 25 µg + 50 µg de Propionato de Fluticasona (**FLIXOVENT®** 25/50) o de

Salmeterol 25 µg + 125 µg de Propionato de Fluticasona (**FLIXOVENT®** 25/125) o de

Salmeterol 25 µg + 250 µg de Propionato de Fluticasona (**FLIXOVENT®** 25/250) dos veces al día.

Adultos de 18 y más años de edad:

En los adultos, duplicar la dosis de todas las concentraciones de **FLIXOVENT®** hasta por 14 días tiene seguridad y tolerabilidad comparables a las de la administración regular dos veces al día y podría ser considerada cuando los pacientes requieran terapia adicional con un corticoesteroide inhalado a corto plazo (hasta por 14 días), como se explica en las "Guías para el Tratamiento del Asma".

Niños de 4 años y mayores:

Dos inhalaciones de 25 µg Salmeterol + 50 µg de Propionato de Fluticasona (**FLIXOVENT®** 25/50) dos veces al día.

No hay datos sobre el uso de **FLIXOVENT®** (Polvo) y **FLIXOVENT®** (Suspensión en aerosol) en niños menores de 4 años de edad.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

Dos inhalaciones de 25/125 µg a 25/250 µg de Salmeterol/Propionato de Fluticasona (**FLIXOVENT®** 25/125µg y 25/250 µg) dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

A continuación se presentan datos respecto a la sobredosis con **FLIXOVENT®** y cada principio activo:

Los signos y síntomas de una sobredosis de Salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como

resultado de una estimulación beta₂ adrenérgica excesiva: temblor fino, cefalea, taquicardia, elevación de la tensión arterial sistólica e hipopotasemia. Los antídotos preferidos son los β-bloqueadores cardioselectivos, los cuales, deberán utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo.

Si el tratamiento con **FLIXOVENT®** requiere ser suspendido debido a la sobredosis del componente β-agonista, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar un tratamiento sustitutivo apropiado con corticoesteroides. La inhalación aguda del Propionato de Fluticasona a dosis por arriba de las recomendadas puede conducir a la supresión transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Esto no obliga a adoptar medidas de urgencia dado que la función adrenal se recupera en unos días, lo cual puede verificarse determinando el cortisol plasmático. Sin embargo, si dosis mayores a las recomendadas continúan tomándose durante períodos prolongados, puede haber supresión suprarrenal significativa. En estos casos, un monitoreo de las reservas suprarrenales puede ser necesario. En caso de sobredosis con Propionato de Fluticasona, el tratamiento con **FLIXOVENT®** puede continuar a una dosis adecuada para controlar los síntomas.

En muy raras ocasiones han habido comunicaciones de crisis adrenal aguda en niños expuestos a dosis más altas que las aprobadas, durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas figuraron hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que podrían desencadenar de manera potencial una crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis del componente de Propionato de Fluticasona para inhalación.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de **FLIXOVENT®** más elevadas que las aprobadas. Es importante revisar regularmente el tratamiento y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad.

15. PRESENTACIONES.

FLIXOVENT® (suspensión en aerosol)

Caja con frasco presurizado con 12.0 g que proporciona 120 dosis de: 25 µg/ 50 µg , 25 µg/125 mg y/ó 25 µg/250 µg de Salmeterol/Fluticasona e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCION.

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. PELIGRO-INFLAMABLE. No se use cerca del fuego o flama. No fume o encienda flama cuando se aplique. No se exponga el envase a los rayos del sol o lugares excesivamente calientes, ni los perforo o los arroje al fuego. Evite el contacto con los ojos.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Francia por:

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No. 2
23, rue Lavoisier
27000 Evreux, Francia

Para:

Grimann, S.A. de C.V.
Circuito Nemesio Diez Riega No. 11
Parque Industrial El Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000

Distribuido por:

Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.
Hormona No. 2-A
San Andrés Atoto, C.P. 53500
Naucálpan de Juárez, Edo. de México
Registro Sanitario No. 007M2008 SSA IV