

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZENHALE DULERA 50 mcg / 5 mcg

SUSPENSIÓN EN AEROSOL PARA INHALACIÓN ORAL

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
DEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
24 JUL 2012	
N° Ref.:	RF284821/11
N° Registro:	F-19548/12
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

FORMA FARMACEUTICA Suspensión en aerosol para inhalación oral

FORMULACION

Cada inhalación o dosis contiene:	50/5 mcg	100/5 mcg	200/5 mcg
Furoato de mometasona anhidra	50 mcg	100 mcg	200 mcg
Fumarato de formoterol dihidratado	5 mcg	5 mcg	5 mcg

Excipientes: etanol, ácido oleico, HFA 277.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

ZENHALE DULERA está indicado para el tratamiento del asma, incluyendo reducción de las exacerbaciones de asma, en adultos y niños de 12 años de edad y mayores.

ZENHALE DULERA debe usarse para pacientes que no están controlados adecuadamente con corticoesteroides inhalados y por razón necesaria, agonistas-beta-2 de corta duración ó cuya gravedad de la enfermedad, justifica claramente el inicio del tratamiento con dos terapias de mantenimiento.

ZENHALE DULERA también puede usarse en pacientes que ya se controlan adecuadamente con corticoesteroides inhalados y agonistas-beta-2 de larga duración.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El furoato de mometasona es un glucocorticoesteroide tópico con propiedades anti-inflamatorias locales y el formoterol es un estimulante beta2-adrenérgico selectivo potente.

Los glucocorticoides, como el furoato de mometasona ejercen sus efectos anti-inflamatorios a través de los receptores de glucocorticoides (GR). Al entrar el glucocorticoide en contacto con el GR en el citoplasma, el hetero-complejo se disocia y activa. El GR activado por el ligando se mueve (transloca) del citoplasma al núcleo. El GR activado entonces puede regular la transcripción de genes anti-inflamatorios uniéndose a secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) específicas; llamadas elementos de respuesta a glucocorticoides. Sin embargo, es más probable que sea la capacidad de los glucocorticoides de suprimir la transcripción de genes, la que provea de actividad primaria para suprimir la inflamación. En este caso, el GR activado interactúa con los factores de transcripción apolipoproteína A-1 (AP1) o con el factor nuclear kappa B (NF-kB) para regular la expresión de los genes. Además, se ha demostrado que los glucocorticoides regulan la expresión de un inhibidor de NF-kB.

El fumarato de formoterol es un estimulante beta2-adrenérgico selectivo potente. Este ejerce un efecto broncodilatador en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias que dura 12 horas. El formoterol inhibe la liberación de histamina y leucotrienos del pulmón humano sensibilizado pasivamente. Algunas propiedades anti-inflamatorias, tales como la inhibición del edema y acumulación de células inflamatorias, se han observado en experimentos con animales.

EFFECTOS FARMACODINAMICOS

Furoato de mometasona

La afinidad de unión al GR corresponde a la actividad funcional. El furoato de mometasona se une con muy alta afinidad al GR humano y esto conduce a sus potentes efectos inhibidores en las células para reducir la síntesis y liberación de mediadores pro-inflamatorios y citocinas.

El furoato de mometasona inhibe significativamente la liberación de leucotrienos a partir de los leucocitos de los pacientes alérgicos. En un cultivo celular, el furoato de mometasona demostró una alta potencia en la inhibición de la síntesis y liberación de IL-1, IL-5, IL-6, y TNF α ; también es un inhibidor potente de la producción de las citocinas TH2, IL-4 y IL-5, a partir de las células T-CD4+ humanas. En un análisis de diferentes poblaciones leucocitarias de pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

atópicos, el furoato de mometasona fue un inhibidor más potente de la producción de leucotrienos que el dipropionato de beclometasona.

En modelos pre-clínicos, se ha demostrado que el furoato de mometasona reduce la acumulación de células inflamatorias, incluyendo eosinófilos, infiltrándose a las vías respiratorias superiores e inferiores y mejora la función pulmonar después de la provocación con alérgenos. Adicionalmente, el furoato de mometasona redujo el número de linfocitos y los niveles de ácido ribonucleico (RNA) mensajero para las citocinas pro-alérgicas IL-4 e IL-5.

Fumarato de formoterol

Los estudios in vitro en tráquea de cobayos han indicado que el formoterol racémico y sus enantiómeros (R, R)- y (S, S) son agonistas altamente selectivos de los adrenoreceptores beta-2. El enantiómero (S, S) fue 800 a 1000 veces menos potente que el enantiómero (R, R) y no afectó la actividad del enantiómero (R, R) en el músculo liso de la tráquea. No se demostró una base farmacológica para el uso de uno de los dos enantiómeros en preferencia a la mezcla racémica.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

En un estudio cruzado de dosis única, no hubo evidencia de una interacción farmacocinética entre el furoato de mometasona y formoterol cuando se administró **ZENHALE DULERA**.

Absorción y Biodisponibilidad

Furoato de mometasona

Después de la inhalación de dosis únicas y múltiples de **ZENHALE DULERA**, el furoato de mometasona (200 a 800 microgramos) se absorbió rápidamente con una fase de absorción prolongada. Los valores de la mediana de T_{máx} variaron de 0,50 a 4 horas. La exposición al furoato de mometasona aumentó al aumentar la dosis inhalada. El furoato de mometasona absorbido se depura rápidamente del plasma a una velocidad aproximada de 12,5 ml/min/kg, independientemente de la dosis. El t_{1/2} efectivo para el furoato de mometasona después de la inhalación con **ZENHALE DULERA** fue de 25 horas. Usando la exposición a furoato de mometasona en el estado estacionario cuando se administra mediante inhalación y después de una dosis IV única de diferentes

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 3 de 22

Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

estudios, los estimados de la biodisponibilidad absoluta fueron aproximadamente 14% en sujetos sanos y varió de 5% a 7% en pacientes asmáticos.

Fumarato de formoterol

Después de la administración de **ZENHALE DULERA**, el formoterol se absorbe rápidamente con valores de la mediana de $T_{máx}$ que van de 0,17 a 1,97 horas. Sobre el intervalo de dosis de 10 a 40 microgramos para formoterol de **ZENHALE DULERA**, la exposición al formoterol fue proporcional a la dosis. El $t_{1/2}$ promedio para formoterol en plasma fue de 9,1 horas.

Distribución

Furoato de mometasona

Después de la administración de un bolo intravenoso, el volumen de distribución (Vd) en el estado estable es de 152 L. La unión de proteínas *in vitro* para el furoato de mometasona es alta, 98% a 99% en un rango de concentración de 5 a 500 ng/ml.

Fumarato de formoterol

La unión a proteínas plasmáticas del formoterol fue de 61 a 64 % y la unión a la albúmina sérica humana fue de 34%.

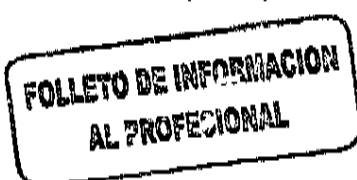
Metabolismo

Furoato de mometasona

El furoato de mometasona es metabolizado extensivamente en todas las especies investigadas. No se han identificado metabolitos principales. La porción de la dosis de furoato de mometasona inhalada que se deglute y se absorbe en el tracto gastrointestinal experimenta un metabolismo extensivo a múltiples metabolitos. En los microsomas hepáticos humanos, el furoato de mometasona se metaboliza a muchos metabolitos, incluyendo a 6-beta hidroxifuroato de mometasona, que se forma mediante el citocromo P-450 3A4.

Fumarato de formoterol

El formoterol se elimina principalmente mediante metabolismo, siendo la glucuronidación directa la vía principal de la biotransformación. La O-



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

desmetilación seguida por glucuronidación es otra vía. Las vías menores involucran la conjugación con sulfato del formoterol y la desformilación seguida por conjugación con sulfato.

Múltiples isoenzimas catalizan la glucuronidación (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 y 2B15) y la O-desmetilación (CYP2D6, 2C19, 2C9 y 2A6) del formoterol, sugiriendo un bajo potencial para interacciones fármaco-fármaco a pesar de la inhibición de una isoenzima específica involucrada en el metabolismo del formoterol. El formoterol no inhibió a las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

Eliminación

Furoato de mometasona

Una dosis radiomarcada, inhalada oralmente se elimina principalmente en las heces (74%) y en un menor grado en la orina (8%).

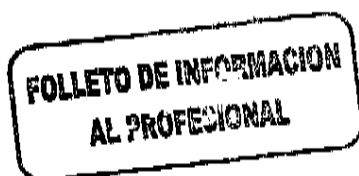
Fumarato de formoterol

Después de la administración oral de 80 microgramos de fumarato de formoterol radio-marcado a 2 sujetos sanos, 59% a 62% de la radioactividad se eliminó en la orina y 32% a 34% en las heces durante un periodo de 104 horas. En un estudio de inhalación oral, la depuración renal del formoterol de la sangre fue de 217 ml/min. Después de dosis inhaladas únicas de formoterol que iban de 10 a 40 microgramos de **ZENHALE DULERA**, 6,2% a 6,8% de la dosis de formoterol se excretó en la orina sin cambios.

ESTUDIOS CLINICOS

La seguridad y eficacia de **ZENHALE DULERA** se demostró en tres estudios clínicos multicentros, aleatorizados, doble-ciego, de grupos paralelos, de 12 a 426 semanas de duración en donde participaron 2255 pacientes de 12 años de edad y mayores. Los pacientes con asma persistente sin control con corticoesteroides inhalados a dosis baja, media o alta (Promedios de FEV1 de 66% a 75% del valor normal previsto) se inscribieron en los estudios de **ZENHALE DULERA 50/5**, **ZENHALE DULERA 100/5**, ó **ZENHALE DULERA 200/5**, respectivamente.

Todos los estudios incluyeron un periodo inicial de 2 a 3 semanas con furoato de mometasona para establecer un nivel del control del asma consistente con la práctica médica actual. **ZENHALE DULERA** se evaluó en dos estudios controlados con placebo; doble-ciego que también incluyeron a sus componentes individuales, furoato de mometasona y fumarato de formoterol y 1



Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

estudio clínico evaluó dos concentraciones diferentes de **ZENHALE DULERA** comparadas con furoato de mometasona sola. La eficacia superior se estableció con **ZENHALE DULERA** en todos los puntos de evaluación final primaria y secundaria claves que miden la función pulmonar, los síntomas del asma y la calidad de vida.

Estudios con **ZENHALE DULERA** 50/5; 100/5

En los dos estudios de 26 semanas, los pacientes que recibieron **ZENHALE DULERA** 50/5 ó 100/5 tuvieron mejoría significativamente estadística en la función pulmonar medida por FEV1 en serie comparada con el furoato de mometasona solo y vs. placebo.

Los pacientes que recibieron **ZENHALE DULERA** 50/5 ó 100/5 tienen mucho menos probabilidad de experimentar una exacerbación del asma o ataque de asma comparados con los pacientes que recibieron fumarato de formoterol y placebo.

Tabla 2. Exacerbaciones del asma y ataques de asma

	Estudio ZENHALE DULERA 50/5				Estudio ZENHALE DULERA 100/5			
Pacientes con exacerbaciones severas del asma*	30 (16,5%)	86 (45,7%)	53 (28,2%)	84 (44,7%)	58 (30,4%)	109 (55,6%)	65 (33,9%)	109 (54,0%)
Pacientes con exacerbaciones leves del asma†	61 (33,5%)	123 (65,4%)	91 (48,4%)	104 (55,3%)	88 (46,1%)	139 (70,9%)	96 (50,0%)	136 (67,3%)
	Estudio ZENHALE DULERA 50/5				Estudio ZENHALE DULERA 100/5			
Pacientes con deterioro clínico (ataque de asma)‡	3 (1,6%)	27 (14,4%)	5 (2,7%)	17 (9,0%)	5 (2,6%)	33 (16,8%)	10 (5,2%)	31 (15,3%)

(*) Una exacerbación severa del asma se definió como 1 de los siguientes: Una disminución del 20% en FEV1; una disminución del 30% en PEF en dos días consecutivos; una aparición de un ataque de asma caracterizado como un deterioro clínico del asma que resulta en un tratamiento de emergencia, hospitalización o tratamiento con corticosteroides sistémicos.

(†) Una exacerbación leve del asma se definió como la aparición de 1 de cualquiera de los siguientes criterios: Dos noches consecutivas con despertando 1 o más veces en la noche debido a los síntomas de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

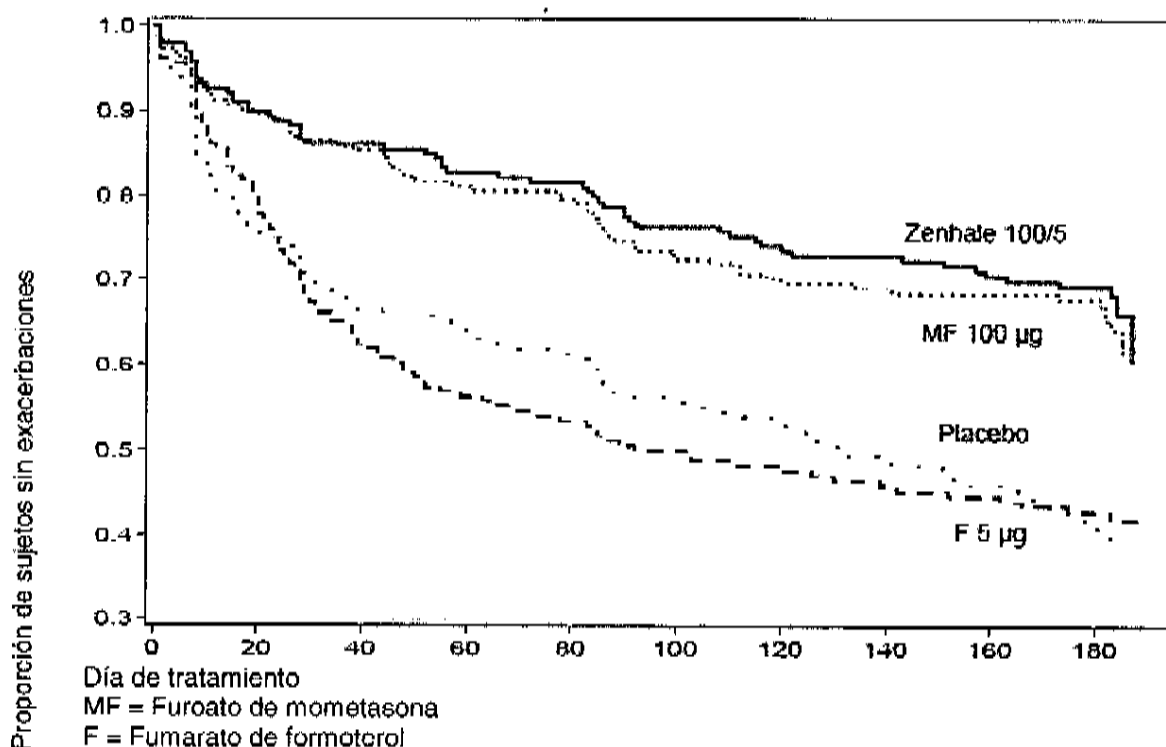
asma que requieren medicamentos SABA de rescate; una disminución en PEF AM ó PM del 25% en 2 días consecutivos de tratamiento; o más de 8 unidades combinadas de uso de medicamento de rescate SABA en 2 días consecutivos.

(‡) Un deterioro clínico del asma (ataque de asma) se definió como una visita no programada que requiriera de tratamiento de emergencia, hospitalización debido al asma, o tratamiento con medicamentos adicionales para el asma incluyendo corticoesteroides sistémicos.

ZENHALE DULERA 50/5 y **100/5** retrasaron el tiempo para la primera exacerbación severa comparado con los pacientes que recibieron fumarato de formoterol y placebo como se muestra en la Figura 1 y 2.

Figura 1 – Estudio **ZENHALE DULERA 50/5**: Tiempo para la primera exacerbación del asma

Curva de supervivencia Kaplan-Meier



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

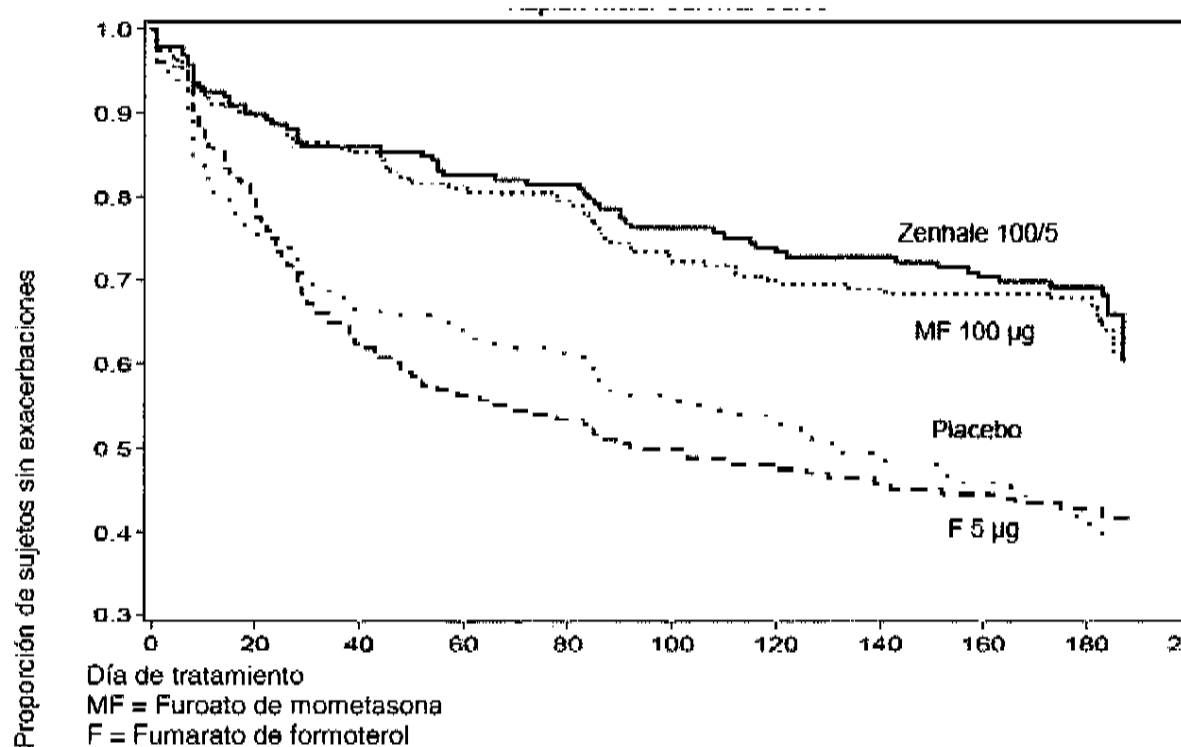
Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

Figura 2 – Estudio **ZENHALE DULERA** 100/5: Tiempo para la primera exacerbación del asma

Curva de supervivencia Kaplan-Meier



Una mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida específica al asma (medida por el Cuestionario de Calidad de Vida del Asma [AQLQ(S) 12+]) y control del asma (medida por el Cuestionario de Control del Asma [ACQ]) se observó en pacientes que recibían **ZENHALE DULERA** 50/5 ó 100/5 comparados con los pacientes que recibían placebo. En el punto de evaluación final del estudio, los pacientes que recibían **ZENHALE DULERA** 50/5 ó 100/5 tenían más probabilidades de tener un asma bien controlada comparada con los pacientes que recibían placebo.

Los pacientes que recibían **ZENHALE DULERA** 50/5 y 100/5 tenían puntuaciones mejoradas de los síntomas del asma y una proporción disminuida de noches con despertares, comparados con los pacientes que recibían fumarato de formoterol y vs. placebo. Los pacientes que recibían **ZENHALE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

DULERA 50/5 y 100/5 tenían un uso reducido de agonistas-beta-2 de corta duración comparada con los pacientes que recibían placebo y un PEF matutino antes de la dosis mejorada comparada con todos los grupos de tratamiento.

Estudio con **ZENHALE DULERA** 200/5

En un estudio de 12 semanas en pacientes con asma persistente y exacerbaciones de asma previas, **ZENHALE DULERA** 100/5 y **ZENHALE DULERA** 200/5 tuvo una mejoría mayor en FEV1 comparado con 200 microgramos de furoato de mometasona. Los pacientes que reciben **ZENHALE DULERA** 200/5 tuvieron un mayor aumento numérico en FEV1 en serie, a partir del valor inicial comparado con los pacientes que recibían **ZENHALE DULERA** 100/5 a través del periodo de tratamiento de 12 semanas.

En un análisis de sub-grupos, los pacientes con un porcentaje de FEV1 previsto inicial más bajo por debajo de la mediana global que recibieron **ZENHALE DULERA** 200/5 tuvieron un mayor aumento en FEV1 comparados con los pacientes que recibieron **ZENHALE DULERA** 100/5 en la Semana 12.

No hubo señales de reducción en el efecto broncodilatador de 12 horas ya sea con **ZENHALE DULERA** 50/5, 100/5, ó 200/5 después de 12 ó 26 semanas de terapia.

Seguridad clínica

En pacientes de 12 años de edad y mayores con asma, no hubo evidencia de hipocalemia o hiperglicemia significativa en respuesta al tratamiento con formoterol después de dosis de fumarato de formoterol que fueron de 10 microgramos a 40 microgramos de **ZENHALE DULERA**. No se observaron cambios relevantes en la frecuencia cardíaca y presión sanguínea durante los estudios con **ZENHALE DULERA** y los efectos fueron comparables a los de los componentes individuales. Ningún paciente tuvo QTcB (QTc corregido por la fórmula de Bazett) ≥ 500 msec durante el tratamiento. No hubo otras anomalías clínicamente significativas o cambios en los datos del electrocardiograma (ECG).

Los efectos del furoato de mometasona inhalado administrado mediante **ZENHALE DULERA** en la función adrenal se evaluaron en dos estudios clínicos en pacientes con asma. La función del eje HPA se evaluó mediante el AUC de 24 horas del cortisol en plasma. Se observaron disminuciones en el cortisol plasmático relacionadas con la dosis de **ZENHALE DULERA** pero estos efectos no se considera que sean clínicamente significativos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida al furoato de mometasona, fumarato de formoterol y niños menores de 12 años.

PRECAUCIONES GENERALES

Exacerbaciones del asma

Pueden ocurrir eventos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones durante el tratamiento con **ZENHALE DULERA**. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que busquen asesoría médica si los síntomas del asma permanecen sin control o se empeoran después del inicio de **ZENHALE DULERA**.

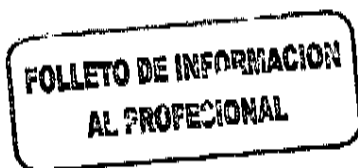
ZENHALE DULERA no debe iniciarse en pacientes durante episodios de asma que se deterioren rápidamente o que potencialmente pongan en riesgo la vida del paciente. **ZENHALE DULERA** no ha sido estudiado en pacientes con asma con crisis aguda.

El médico (o proveedor de asistencia médica) debe re-evaluar la terapia del asma si persisten los síntomas, si aumentan los requisitos de dosificación para mantener el control, si hay crisis asmáticas que no responden a broncodilatadores de acción rápida o disminución en el flujo pico expiratorio, pues esto normalmente indica que la condición subyacente está empeorando. Durante tales episodios, se debe dar consideración a terapias con corticoesteroides adicionales.

Episodios agudos de asma

ZENHALE DULERA no está indicado para un alivio rápido del bronco espasmo u otros episodios agudos de asma. En caso de un ataque agudo, se debe usar un agonista-beta-2- de corta duración. Debe haber disponibilidad de un agonista-beta-2- de corta duración en todo momento. Los pacientes deben ser informados acerca de la necesidad de buscar tratamiento médico inmediatamente si su asma se deteriora repentinamente.

ZENHALE DULERA no debe usarse junto con otro agonista beta-2- de larga duración.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL

La dosis de **ZENHALE DULERA** debe individualizarse a las necesidades del paciente y debe ser la dosis más baja posible para cumplir con el objetivo terapéutico. Esta no debe aumentarse más allá de la dosis máxima recomendada (ver Posología y Método de administración). No hay evidencia que apoye que la administración de **ZENHALE DULERA** en cantidades mayores a las dosis recomendadas aumente la eficacia.

Candidiasis orofaríngea

Durante los estudios clínicos con **ZENHALE DULERA**, en algunos pacientes apareció la candidiasis oral, que se asocia con el uso de glucocorticoides inhalados. Esta infección puede requerir el tratamiento con terapia antimicótica adecuada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción de **ZENHALE DULERA**. Aconseje a los pacientes que se enjuaguen la boca después de la inhalación de **ZENHALE DULERA**.

Inmunosupresión

Use **ZENHALE DULERA** con precaución, o no lo use, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o latentes de las vías respiratorias, o en infecciones sistémicas micóticas, bacterianas, virales sin tratamiento o herpes simplex ocular.

Aconseje a los pacientes que estén recibiendo corticoesteroides u otras medicinas inmunosupresoras acerca del riesgo de la exposición a ciertas infecciones (por ej. varicela, sarampión) y de la importancia de obtener asesoría médica si ocurre tal exposición. Esto es de particular importancia en niños.

Transferencia de una Terapia de corticoesteroides sistémicos

Se necesita una atención particular para pacientes que se transfieren de los corticoesteroides activos sistémicamente a **ZENHALE DULERA**, porque han ocurrido muertes debido a insuficiencia adrenal en pacientes asmáticos durante y después de la transferencia de corticoesteroides sistémicos a corticoesteroides inhalados con menos disposición sistémica. Después del retiro de los corticoesteroides sistémicos, se requieren unos meses para que se recupere la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).

Durante periodos de estrés, incluso trauma, cirugía o infección, o un ataque de asma severo, los pacientes transferidos de corticoesteroides sistémicos requerirán tratamiento complementario con un curso corto de corticoesteroides sistémicos, que se reduce gradualmente conforme los síntomas se remiten. Se

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

recomienda que tales pacientes lleven un suministro de corticoesteroides orales y una tarjeta de advertencia que indique sus necesidades y dosis recomendada de corticoesteroides sistémicos durante periodos de estrés. Se recomienda el análisis periódico de la función adrenocortical, sobre todo la medición de los niveles matutinos de cortisol en plasma.

La transferencia de pacientes de terapia con corticoesteroides sistémicos a **ZENHALE DULERA** puede desenmascarar condiciones alérgicas pre-existentes suprimidas previamente por la terapia con corticoesteroides sistémicos. Si esto ocurre, se recomienda el tratamiento sintomático.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides

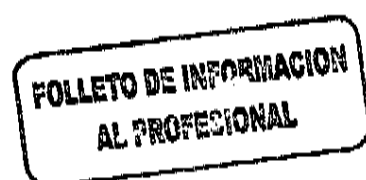
Pueden ocurrir los efectos sistémicos de los corticoesteroides inhalados, sobre todo a las dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran que con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que la dosis de **ZENHALE DULERA** se titule a la dosis más baja a la cual se mantiene un control efectivo del asma.

Se han reportado casos raros de cataratas y glaucoma con el uso de furoato de mometasona.

Supresión adrenal

ZENHALE DULERA permitirá normalmente el control de los síntomas del asma con menos supresión de la función del eje HPA que las dosis orales equivalentes terapéuticamente de prednisona.

Cuando se estén usando corticoesteroides inhalados, la posibilidad de una supresión adrenal clínicamente significativa puede ocurrir, sobre todo después del tratamiento con dosis mayores que las recomendadas. Esto se debe considerar durante periodos de estrés o cirugía programada, cuando se pudieran necesitar los corticoesteroides sistémicos adicionales. Sin embargo, durante los estudios clínicos los efectos de **ZENHALE DULERA** (a dosis de furoato de mometasona de 800 mcg/día) en el cortisol plasmático no fueron clínicamente significativos.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

Broncoespasmo inducido por la inhalación

Como sucede con otras terapias de inhalación, el potencial para el broncoespasmo inducido por inhalación debe tenerse en mente. Si éste ocurre, la preparación debe interrumpirse inmediatamente y sustituirse por la terapia alterna.

Condiciones concomitantes

ZENHALE DULERA, al igual que otros productos que contienen agonistas-beta-2, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, arritmias cardíacas (sobre todo bloqueo atrioventricular de tercer grado), descompensación cardíaca severa, estenosis aortica sub-valvular idiopática, cardiomiopatía obstructiva hipertrofica, tirotoxicosis, prolongación conocida o sospecha de prolongación del intervalo QT (QTc >0.44 seg); ver Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Hipopotasemia y Hiperglucemia

Puede ocurrir una hipocalcemia potencialmente grave como resultado de la terapia con agonistas-beta-2. La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a arritmias cardíacas.

Se aconseja precaución particular en pacientes con asma severa ya que la hipocalcemia se puede potenciar por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver sección Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Se recomienda monitorear los niveles de potasio en suero en tales situaciones.

Debido al efecto hiperglucémico de los estimulantes beta-2- incluyendo formoterol, se recomienda el monitoreo adicional de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de **ZENHALE DULERA** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con furoato de mometasona, como otros glucocorticoides, han demostrado toxicidad reproductiva; sin embargo, el riesgo potencial para los humanos se desconoce. **ZENHALE DULERA** no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

Los bebés que nacen de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo se tienen que vigilar cuidadosamente por el hipoadrenalismo.

Como otros estimulantes beta2-adrenérgicos, el formoterol puede inhibir el trabajo de parto debido a un efecto relajante en el músculo liso uterino.

No hay datos de estudios bien controlados en humanos acerca del uso de **ZENHALE DULERA** en madres que estén amamantando. Se ha detectado el formoterol en la leche de ratas que están amamantando y otros corticoesteroides se excretan en la leche materna humana. Basado en los datos de los componentes individuales, se debe tomar una decisión acerca de continuar/interrumpir la terapia con **ZENHALE DULERA** tomando en cuenta el beneficio de amamantar al hijo/a y el beneficio de la terapia con **ZENHALE DULERA** para las mujeres.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

En cuatro estudios que van de 12 a 52 semanas de duración que involucran a 1132 pacientes que reciben **ZENHALE DULERA** 50/5, 100/5 ó 200/5, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron la disfonía (1,4%), candidiasis oral (1,2%), y dolor de cabeza (1,2%). Estos y otros efectos indeseables reportados de estos estudios clínicos se mencionan en la siguiente tabla:

Tabla. Reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos para ZENHALE DULERA		
Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); muy raras ($\leq 1/10,000$)		
Clase Sistema órgano	Evento adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral	Común
	Faringitis	Poco común
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad con las manifestaciones siguientes:	
	Broncoespasmo	Rara
	Dermatitis alérgica	Rara
	Urticaria	Poco común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco común



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

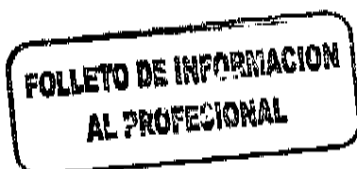
	Nerviosismo*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Temblor, mareo *	Común Poco común
Tabla. Reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos para ZENHALE DULERA Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$)		
Clase Sistema órgano	Evento adverso	Frecuencia
Trastornos oculares	Trastornos de los lentes*† Presión intra-ocular elevada*	Poco común Rara
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones	Poco común
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco común
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastinales	Disfonía Dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta	Común Poco común
Trastornos gastrointestinales	Náusea, boca seca	Poco común
Trastornos músculo- esqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares*	Poco común
Investigaciones	QT prolongado en el electrocardiograma	Rara

(*) Reportado en un estudio de 52 semanas

(†) Medido por cambio de 1 punto en el Sistema de Clasificación de Opacidades de los Lentes, Versión III (LOCS III). No se reportaron incidencias de la aparición de cataratas sub-capsulares posteriores.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

En estudios clínicos, la administración simultánea de **ZENHALE DULERA** y otros fármacos, tales como agonistas-beta-2 de corta duración y



Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

corticoesteroides intra-nasales no ha resultado en una frecuencia aumentada de reacciones adversas al fármaco. No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con **ZENHALE DULERA**, se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen las de los componentes individuales.

Ketoconazol

La co-administración del furoato de mometasona inhalado con el potente inhibidor de la enzima CYP3A4, ketoconazol, provoca un aumento en la concentración plasmática de furoato de mometasona.

Agentes adrenérgicos

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos indeseables del formoterol.

Derivados de Xantina y diuréticos

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipocalemico de los agonistas-beta-2 (ver Advertencias Especiales y Precauciones de Uso especiales).

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc

El formoterol, como otros agonistas-beta-2, debe administrarse con precaución a pacientes que se están tratando con fármacos tales como la quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, terfenadina, astemizol, inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos o cualquier fármaco que se sabe que prolongan el intervalo QTc, porque la acción de los agonistas adrenérgicos en el sistema cardiovascular puede potenciarse por estos agentes.

Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc tienen un riesgo elevado de arritmia ventricular (ver Advertencias especiales y Precauciones Especiales de Uso)

Antagonistas del receptor beta-adrenérgico

Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del formoterol. Por lo tanto, formoterol no debe administrarse junto con bloqueadores beta-adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) a menos que haya razones convincentes para su uso.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFECIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado a la fecha.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS,
MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Carcinogenesis

Furoato de mometasona

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas Sprague Dawley, el furoato de mometasona no demostró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores a dosis de inhalación de hasta 67 mcg/kg (aproximadamente 8 veces la dosis de inhalación diaria máxima recomendada en adultos en una base de AUC y 2 veces la dosis de inhalación diaria máxima recomendada en pacientes pediátricos en una base de mcg/m²). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones suizos CD-1, el furoato de mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores a dosis de inhalación de hasta 160 mcg/kg (aproximadamente 10 veces la dosis de inhalación diaria máxima recomendada en adultos en una base AUC y 2 veces la dosis de inhalación diaria máxima recomendada en pacientes pediátricos en una base de mcg/m²).

Fumarato de formoterol

Los estudios de dos años en ratas y ratones no mostraron algún potencial carcinogénico.

Los ratones macho tratados a niveles de dosis muy altas mostraron una incidencia ligeramente mayor de tumores de células subcapsulares adrenales benignos. Sin embargo, este hallazgo no se observó en un segundo estudio de alimentación en ratones, en el cual los cambios patológicos a dosis altas consistían en una incidencia aumentada de tumores benignos en el músculo liso en el tracto genital femenino y de tumores hepáticos en ambos géneros. Los tumores del músculo liso son un efecto conocido de los beta-agonistas administrados a dosis altas en roedores.

Dos estudios en ratas, que cubrían diferentes intervalos de dosis, mostraron un aumento en los leiomiomas del mesovario. Estos neoplasmas benignos se asocian típicamente con el tratamiento a largo plazo de ratas a dosis altas de

Ref.: RF284821/11

Reg. ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

fármacos beta2-adrenérgicos. También se observaron incidencias elevadas de quistes ováricos y tumores benignos de células granulosas/tecales; se sabe que los beta-agonistas tienen efectos en el ovario en ratas que son muy probablemente específicos para los roedores. Otros pocos tipos de tumores detectados en el primer estudio usando las dosis mayores estaban dentro de las incidencias de la población control histórico, y no se observaron en el experimento de las dosis más bajas.

Ninguna de las incidencias de tumores aumentó a un grado estadísticamente significativo a la dosis más baja del segundo estudio en ratas, una dosis que conduce a una exposición sistémica 10 veces mayor que la esperada de la dosis máxima recomendada de formoterol en humanos.

Con base en estos hallazgos y la ausencia de un potencial mutagénico, se concluye que el uso de formoterol a dosis terapéuticas no representa un riesgo carcinogénico.

Mutagénesis

Furoato de mometasona

El furoato de mometasona fue no-mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón y el bioensayo de mutagenicidad de microsomas de Salmonella/E. coli/mamífero. Sólo a dosis citotóxicas, el furoato de mometasona produjo un aumento de las aberraciones cromosómicas en los cultivos de células de ovario de hámster Chino in vitro (CHO) en la fase de no-activación, pero no en la presencia de la fracción S9 de hígado de rata. Sin embargo, el furoato de mometasona no indujo aberraciones cromosómicas in vitro en un ensayo de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hámster Chino (CHL), o in vivo en el ensayo de médula ósea-eritrocitos-micronúcleo de ratón, en el ensayo de clastogenicidad de médula ósea de rata, y el ensayo de clastogenicidad de células germinales de ratón macho. El furoato de mometasona tampoco indujo una fase de activación de DNA no-programada in vivo en hepatocitos de rata. El hallazgo de aberraciones cromosómicas sencillas en la fase de no-activación del ensayo CHO se considera que está relacionado con la citotoxicidad y no se considera que sea de importancia en la evaluación del riesgo del furoato de mometasona debido a los resultados negativos en la fase S9 de este ensayo, los resultados negativos en un segundo ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro (ensayo CHL), y los resultados negativos en tres ensayos de aberraciones cromosómicas in vivo.

Fumarato de formoterol



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

Se condujeron las pruebas de mutagenicidad que cubren un amplio intervalo de puntos de evaluación final experimental. No se encontraron efectos genotóxicos en cualquiera de las pruebas in vitro o in vivo realizadas.

Deterioro de la fertilidad

Furoato de mometasona

En estudios de la función reproductiva, el furoato de mometasona sub-cutáneo fue bien tolerado a dosis de hasta 7,5 µg/kg. A 15 µg/kg, el furoato de mometasona provocó una gestación prolongada y un trabajo de parto prolongado y difícil con una reducción de la supervivencia de las crías y del peso corporal o del aumento del peso corporal. No hubo efecto en la fertilidad.

Fumarato de formoterol

Los estudios reproductivos en ratas no revelaron deterioro de la fertilidad con dosis orales de hasta 3 mg/kg (aproximadamente 1000 veces la dosis de inhalación diaria máxima recomendada en humanos en una base de mg/m²).

Teratogenicidad

Furoato de mometasona

Como otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es un teratógeno en roedores y conejos. Los estudios de teratología se condujeron en ratas, ratones y conejos por las vías oral, tópica y/o subcutánea. Los efectos notados fueron hernia umbilical en ratas, paladar hendido en ratones, y agenesia de la vesícula biliar, hernia umbilical y patas frontales flexionadas en conejos. También hubo reducciones en los aumentos del peso corporal materno, efectos en el crecimiento fetal (peso corporal fetal menor y/o osificación retrasada) en ratas, conejos y ratones, y supervivencia reducida de las crías en los ratones.

En un estudio de teratología oral en conejos, a 700 µg/kg, se observaron incidencias elevadas de resorción y malformaciones, incluyendo paladar hendido y/o malformaciones de la cabeza (hidrocefalia o cabeza en forma de domo). Se observó fracaso del embarazo en la mayoría de los conejos a 2800 µg/kg.

Otros efectos

Los estudios pre-clínicos demuestran que el furoato de mometasona está desprovisto de actividad androgénica, anti-androgénica, estrogénica o anti-

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

estrogénica, sin embargo, como otros glucocorticoides, presenta actividad anti-uterotrófica y retrasa la abertura vaginal en modelos animales a dosis orales altas de 56 mg/kg/día y 280 mg/kg/día.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

SE debe administrar dos inhalaciones dos veces al día (mañana y noche) por inhalación oral.

La dosis recomendada para el tratamiento con **ZENHALE DULERA** basada en la terapia previa para el asma se proporciona en la tabla siguiente:

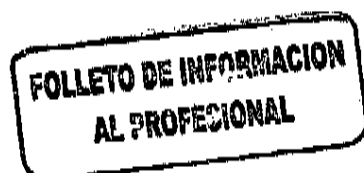
Tabla: Dosis recomendada para ZENHALE DULERA		
Terapia previa	Dosis recomendada	Dosis diaria máxima recomendada
Corticoesteroides inhalados a dosis bajas	ZENHALE DULERA 50/5, 2 inhalaciones cada 12 horas.	200/20 microgramos
Corticoesteroides inhalados a dosis medias	ZENHALE DULERA 100/5, 2 inhalaciones cada 12 horas.	400/20 microgramos
Corticoesteroides inhalados a dosis altas	ZENHALE DULERA 200/5, 2 inhalaciones cada 12 horas.	800/20 microgramos

Para pacientes que no han recibido previamente glucocorticoesteroides inhalados, pero cuya gravedad de la enfermedad justifique el inicio del tratamiento con las terapias de mantenimiento, dependiendo de la gravedad del asma, la dosis inicial recomendada ~~es de 2 inhalaciones cada 12 horas de **ZENHALE 50/5**, **ZENHALE 100/5**, ó **ZENHALE 200/5**~~ debe ser definida por el médico.

Instrucciones de uso, manejo y desecho

ZENHALE DULERA antes de usar por primera vez, liberar 4 atomizaciones de prueba al aire, lejos de la cara, agitando bien antes de cada atomización. En los casos en que el inhalador no se haya usado por más de 5 días, inicie nuevamente el inhalador liberando 4 atomizaciones de prueba al aire, lejos de la cara, agitando bien antes de cada atomización.

Agite bien antes de cada inhalación.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantención para el asma, dos veces al día y a largo plazo.

ZENHALE DULERA debe administrarse sólo mediante inhalación oral.

Otra información importante

La dosis diaria máxima recomendada es de dos inhalaciones de **ZENHALE DULERA** 200/5 dos veces al día para pacientes de 12 años de edad y mayores. Si surgen síntomas entre las dosis, un agonista-beta-2- inhalado de corta duración debe tomarse para un alivio inmediato. Después de que se ha logrado la estabilidad del asma, es deseable titular a la dosis más baja efectiva.

Los pacientes deben ser re-evaluados regularmente por un médico.

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL, MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS)

ZENHALE DULERA contiene furoato de mometasona y fumarato de formoterol; por lo tanto, los riesgos asociados con la sobredosis para los componentes individuales descritos a continuación aplican para **ZENHALE DULERA**.

Furoato de mometasona

La inhalación o administración oral de dosis excesivas de corticoesteroides puede conducir a la supresión de la función del eje HPA.

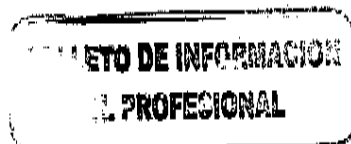
Fumarato de formoterol

Es probable que una sobredosis de fumarato de formoterol conduzca a efectos que son típicos de los estimulantes beta2-adrenérgicos: náuseas, vómitos, cefalea, temblor, mareos, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperglicemia.

Tratamiento

Está indicado el tratamiento de soporte y sintomático.

En casos graves, los pacientes deben ser hospitalizados. El uso de beta-bloqueadores cardiosselectivos puede considerarse, pero solo bajo la supervisión de un médico y con precaución extrema, ya que el uso de medicamentos



Ref.: RF284821/11

Reg.ISP N°:F-19548/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DULERA 50/5 SUSPENSIÓN EN AEROSOL
PARA INHALACIÓN ORAL**

bloqueadores beta-adrenérgicos puede provocar el broncoespasmo. El monitoreo de la función adrenal debe incluirse como parte del manejo.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese el frasco bien tapado y a temperatura ambiente a no más de 30 °C.

LEYENDAS DE PROTECCION

No dejar al alcance de los niños.

