

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BiResp Spiromax 160 microgramos/4,5 microgramos polvo para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis administrada (la dosis que sale por la boquilla del Spiromax) contiene 160 microgramos de budesonida y 4,5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Esto equivale a una dosis medida de 200 microgramos de budesonida y 6 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada dosis contiene aproximadamente 5 miligramos de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco.

Inhalador blanco con tapa semitransparente de color rojo vino para la boquilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BiResp Spiromax está indicado solamente en adultos de 18 años de edad en adelante.

Asma

BiResp Spiromax está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando sea adecuado el uso de una combinación (un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada):

- en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados a demanda.
- o bien
- en pacientes ya controlados adecuadamente con corticosteroides y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada inhalados.

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) < 70 % de lo normal previsto (pos-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Asma

BiResp Spiromax no está indicado para el tratamiento inicial del asma.

BiResp Spiromax no es un tratamiento adecuado para pacientes adultos que solo presenten asma leve no controlada adecuadamente con un corticoesteroide inhalado y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados a demanda.

La dosificación de BiResp Spiromax es individual y debe ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo al iniciar un tratamiento con medicamentos combinados, sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente en concreto requiere una combinación de dosis distintas a las existentes en el inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 o corticosteroides mediante el uso de inhaladores individuales.

Una vez controlados los síntomas del asma, podrá contemplarse reducir gradualmente la dosis de BiResp Spiromax. Es preciso que el médico o el profesional sanitario revalúen periódicamente a los pacientes para que la dosis de BiResp Spiromax siga siendo la óptima. Deberá buscarse una dosis lo más baja posible pero que permita mantener un control eficaz de los síntomas.

Cuando resulte adecuado ajustar la dosis a la baja hasta una concentración menor que la de BiResp Spiromax, será necesario cambiar a una combinación alternativa de dosis fija con budesonida y fumarato de formoterol que contenga una dosis menor del corticoesteroide inhalado. Cuando se mantenga un control a largo plazo de los síntomas con la dosis recomendada más baja, el paso siguiente puede consistir en realizar una prueba con el corticoesteroide inhalado solo.

En la práctica habitual, cuando se consigue controlar los síntomas con el régimen posológico de dos veces al día con una menor concentración de producto, el descenso hasta una dosis eficaz menor puede incluir la administración una vez al día si, en opinión del médico, es necesario un broncodilatador de acción prolongada para mantener el control en lugar de un tratamiento con un corticoesteroide inhalado solo.

En el caso de BiResp Spiromax existen dos enfoques terapéuticos:

Terapia de mantenimiento con BiResp Spiromax: BiResp Spiromax se toma como terapia de mantenimiento regular con un broncodilatador de acción rápida adicional como inhalador de alivio.

Terapia de mantenimiento y de alivio con BiResp Spiromax: BiResp Spiromax se toma como terapia de mantenimiento regular y a demanda en respuesta a los síntomas.

Terapia de mantenimiento con BiResp Spiromax

Es necesario advertir a los pacientes que tengan disponible su otro inhalador de alivio broncodilatador de acción rápida como tratamiento de rescate en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (de 18 años en adelante): 1-2 inhalaciones dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

El uso creciente de un broncodilatador adicional de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y exige reevaluar el tratamiento contra el asma.

Terapia de mantenimiento y de alivio con BiResp Spiromax

Los pacientes toman una dosis de mantenimiento de BiResp Spiromax y además BiResp Spiromax a demanda en respuesta a los síntomas. Es necesario advertir a los pacientes que tengan siempre disponible BiResp Spiromax para su uso como rescate.

En los pacientes que tomen BiResp Spiromax como terapia de alivio, el médico y el paciente deben comentar su uso preventivo para la broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio; para el uso recomendado, se debe tener en cuenta la frecuencia con la que se necesita. En caso de que exista una necesidad frecuente de broncodilatación sin una necesidad correspondiente de una dosis más alta de corticosteroides inhalados, se debe utilizar un tratamiento de alivio alternativo.

Debe contemplarse especialmente la terapia de mantenimiento y de alivio con BiResp Spiromax en aquellos pacientes con:

- control inadecuado del asma y que necesiten frecuentemente un medicamento inhalador de alivio;
- exacerbaciones del asma en el pasado que hayan requerido intervención médica.

Es preciso vigilar estrechamente las reacciones adversas relacionadas con la dosis en los pacientes que realicen un gran número de inhalaciones de BiResp Spiromax a demanda.

Dosis recomendadas:

Adultos (de 18 años en adelante): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones diarias, administradas en una inhalación por la mañana y otra por la noche o en 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día. Los pacientes deben realizar 1 inhalación adicional a demanda en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos minutos, deberán realizar una inhalación adicional. En una misma ocasión no deben realizarse más de 6 inhalaciones.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones; sin embargo, se puede utilizar una dosis total diaria de hasta 12 inhalaciones durante un período limitado. A los pacientes que se realicen más de 8 inhalaciones al día se les debe insistir en que acudan al médico. Es preciso reevaluarles y replantear su terapia de mantenimiento.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos (de 18 años en adelante): 2 inhalaciones dos veces al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No existen requisitos de dosificación especiales para pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos para el uso de una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BiResp Spiromax en niños de hasta 12 años y adolescentes de 13 a 17 años de edad. No se dispone de datos.

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Spiromax es un inhalador impulsado por el flujo inspiratorio de la respiración, lo que significa que los principios activos se liberan en las vías respiratorias cuando el paciente inhala a través de la boquilla. Se ha visto que los pacientes con asma moderada y grave podían generar un caudal inspiratorio suficiente para que Spiromax administrara la dosis terapéutica (ver sección 5.1).

BiResp Spiromax debe utilizarse correctamente para conseguir un tratamiento eficaz. Así pues, es preciso advertir a los pacientes que lean el prospecto del paciente con atención y que sigan las instrucciones de uso que en él se especifican.

El uso de BiResp Spiromax requiere tres pasos que se explican a continuación: abrir, inhalar y cerrar.

Abrir: sujetar el Spiromax de manera que la tapa de la boquilla quede abajo y abrir la tapa de la boquilla replegándola hacia abajo hasta que se abra del todo cuando se oiga un clic.

Inhalar: colocar la boquilla entre los dientes con los labios cerrados alrededor de la boquilla, no morder la boquilla del inhalador. Inspirar con fuerza y profundamente a través de la boquilla. Retirar el Spiromax de la boca y retener la respiración 10 segundos o todo el tiempo que puedan los pacientes sin sentirse incómodos.

Cerrar: espirar suavemente y cerrar la tapa de la boquilla.

También es importante advertir a los pacientes que no agiten el inhalador antes de usarlo, que no exhalen a través del Spiromax y que no bloqueen las entradas de aire cuando estén preparando el paso de “Inhalar”.

Debe aconsejarse igualmente a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua después de la inhalación (ver sección 4.4).

El paciente puede notar un sabor al utilizar BiResp Spiromax debido al uso de lactosa como excipiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente incluido en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se recomienda ir reduciendo progresivamente la dosis a la hora de interrumpir el tratamiento en lugar de suspenderlo bruscamente. No se debe contemplar una retirada completa de los corticosteroides inhalados a menos que sea temporalmente necesario para confirmar un diagnóstico de asma.

Si los pacientes consideran que el tratamiento es ineficaz o superan la dosis máxima recomendada de BiResp Spiromax, deben recibir asistencia médica (ver sección 4.2). Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma o de la EPOC puede poner en peligro la vida del paciente, y este

debe ser examinado por un médico de inmediato. En este caso, debe estudiarse la necesidad de incrementar el tratamiento con corticosteroides, p. ej., con un ciclo de corticosteroides orales o con antibioterapia si existe infección.

Es necesario advertir a los pacientes que tengan disponible su inhalador de rescate en todo momento, ya sea BiResp Spiromax (para los pacientes con asma que utilicen BiResp Spiromax como terapia de mantenimiento y alivio) o un broncodilatador adicional de acción rápida (para los pacientes de asma que utilicen BiResp Spiromax solo como terapia de mantenimiento).

Debe recordarse a los pacientes que se administren su dosis de mantenimiento de BiResp Spiromax según lo prescrito, aunque no tengan síntomas. No se ha investigado el uso preventivo de BiResp Spiromax, p. ej., antes de hacer ejercicio. Las inhalaciones de alivio de BiResp Spiromax deben realizarse en respuesta a los síntomas, pero no están pensadas para un uso preventivo regular, p. ej., antes de hacer ejercicio. En esos casos debe sopesarse el uso de un broncodilatador adicional de acción rápida.

Síntomas de asma

Es preciso que el médico o el profesional sanitario reevalúen periódicamente a los pacientes para que la dosis de BiResp Spiromax siga siendo la óptima. Se debe buscar una dosis lo más baja posible pero que permita mantener un control eficaz de los síntomas. Una vez controlados los síntomas del asma, se debe sopesar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de BiResp Spiromax. Cuando resulte adecuado ajustar la dosis a la baja hasta una concentración menor que la de BiResp Spiromax, será necesario cambiar a una combinación alternativa de dosis fija con budesonida y fumarato de formoterol que contenga una dosis menor del corticoesteroide inhalado.

Es importante vigilar con regularidad a los pacientes a medida que se vaya reduciendo el tratamiento.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con BiResp Spiromax durante las exacerbaciones o si muestran un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Pueden producirse exacerbaciones y reacciones adversas graves relacionadas con el asma durante el tratamiento con BiResp Spiromax. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan al médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran después de iniciar el tratamiento con BiResp Spiromax.

No hay datos disponibles de estudios clínicos con BiResp Spiromax en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50 % de lo normal previsto y con un FEV₁ pos-broncodilatador < 70 % de lo normal previsto (ver sección 5.1).

Pueden producirse broncoespasmos paradójicos, con un aumento inmediato de las sibilancias y de la disnea después de administrar la dosis. Si el paciente experimenta un broncoespasmo paradójico, es preciso suspender de inmediato el BiResp Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario. El broncoespasmo paradójico responde a los broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato (ver sección 4.8).

Efectos sistémicos

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente con la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan con un tratamiento por vía inhalatoria es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral.

Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, con menos frecuencia, diversos efectos psicológicos o

conductuales, como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección 4.8).

Se recomienda vigilar regularmente la estatura de los niños que reciban tratamientos prolongados con corticosteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, debe reevaluarse el tratamiento con el fin de reducir la dosis de corticosteroide inhalado al mínimo necesario para mantener un control eficaz del asma, si es posible. Es preciso sopesar cuidadosamente las ventajas del tratamiento con corticosteroides y el riesgo de inhibición del crecimiento. Asimismo, debe contemplarse remitir al paciente a un especialista en neumología pediátrica.

Los escasos datos que existen procedentes de estudios a largo plazo indican que la mayoría de los niños y de los adolescentes tratados con budesonida inhalada acaban por alcanzar su estatura de adultos. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aproximadamente de 1 cm). Por lo general esto se produce durante el primer año de tratamiento.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre la densidad ósea

Es preciso tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, particularmente en pacientes tratados con dosis elevadas durante períodos prolongados que presenten factores de riesgo de osteoporosis coexistentes.

Los estudios a largo plazo realizados en niños con budesonida inhalada a dosis medias diarias de 400 microgramos (dosis medida) o en adultos a dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No se dispone de información acerca del efecto de una combinación de dosis fija de budesonida/formoterol fumarato dihidrato a dosis más altas.

Funcionamiento suprarrenal

Si hubiera algún motivo para suponer que se ha producido insuficiencia suprarrenal con tratamientos anteriores a base de corticosteroides sistémicos, se debe tener cuidado cuando los pacientes pasen a recibir un tratamiento combinado de dosis fija a base de budesonida/fumarato de formoterol.

Las ventajas del tratamiento con budesonida inhalada normalmente minimizarían la necesidad de corticosteroides por vía oral, pero los pacientes que provengan de un tratamiento con corticosteroides por vía oral pueden seguir presentando riesgo de insuficiencia de la reserva suprarrenal durante un período considerable. La recuperación puede prolongarse durante un período considerable una vez suspendidos los corticosteroides por vía oral, de manera que los pacientes con dependencia de los corticosteroides por vía oral que cambien a la budesonida por vía inhalatoria pueden seguir presentando riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un período considerable. En estas circunstancias, es preciso vigilar con regularidad el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

Altas dosis de corticosteroides

El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados, particularmente si se trata de dosis superiores a las recomendadas, también puede producir una inhibición suprarrenal clínicamente significativa. Por tanto, debe sopesarse la instauración de cobertura sistémica adicional con corticosteroides durante períodos de estrés, como por ejemplo, en caso de infecciones graves o de intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida en la dosis de corticosteroides puede

provocar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y los signos que pueden observarse en las crisis suprarrenales agudas tal vez sean vagos, pero pueden incluir, entre otros, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con budesonida inhalada o corticosteroides sistemáticos complementarios no debe interrumpirse bruscamente.

Transferencia desde un tratamiento por vía oral

Durante el paso de un tratamiento por vía oral a uno combinado de dosis fija de budesonida/fumarato de formoterol se experimenta una acción sistémica de los corticosteroides generalmente más baja que puede dar lugar a la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, como rinitis, eccema y dolor muscular y articular. Debe instaurarse tratamiento específico para estas enfermedades. Debe sospecharse un efecto insuficiente en general de los glucocorticosteroides si, en casos aislados, se producen síntomas como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En estos casos puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis de glucocorticosteroides orales.

Infecciones bucales

Para minimizar el riesgo de infección bucofaríngea por *Cándida*, debe indicarse al paciente que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis. En caso de candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones necesarias.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Interacción con otros medicamentos

Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no es posible, el período de separación entre administraciones de los medicamentos que interaccionen debe ser lo más largo posible. No se recomienda el uso de tratamientos combinados con dosis fija de budesonida/fumarato de formoterol en los pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes del CYP3A4.

Precaución con enfermedades especiales

La combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato debe administrarse con precaución en pacientes que presenten hipertiroidismo, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia sin tratar, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como isquemia cardíaca, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Es preciso tener cuidado al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc. El propio formoterol puede provocar prolongación del intervalo QTc.

Es preciso reevaluar la necesidad del tratamiento y la dosis de los corticosteroides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas y víricas en las vías respiratorias.

En los pacientes diabéticos deben efectuarse controles de glucemia adicionales.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2

Puede producirse hipopotasemia grave con la administración de dosis elevadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 . El tratamiento concomitante de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 con medicamentos que puedan producir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasiémico, p. ej., los derivados de la xantina, los corticosteroides y los diuréticos, puede incrementar el posible efecto hipopotasiémico del agonista de los receptores adrenérgicos β_2 .

El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar un incremento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Se recomienda precaución especial en caso de asma inestable con el uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma grave aguda (ya que el riesgo asociado puede incrementarse por la hipoxia) y en otras enfermedades en las que exista una mayor probabilidad de desarrollar hipopotasemia. Se recomienda vigilar los niveles séricos de potasio en estas circunstancias.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa del VIH) pueden incrementar considerablemente los niveles plasmáticos de budesonida, y debe evitarse su uso concomitante. Si esto no es posible, el período de separación entre administraciones del inhibidor y la budesonida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). No se recomienda el uso de una terapia de mantenimiento y de alivio con una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato en pacientes que consuman inhibidores potentes del CYP3A4.

El potente inhibidor del CYP3A4 ketoconazol, a una dosis de 200 mg diarios, multiplicó por seis por término medio los niveles plasmáticos de budesonida (una sola dosis de 3 mg) administrada concomitantemente por vía oral. Cuando se administró el ketoconazol 12 horas después de la budesonida, la concentración únicamente se triplicó por término medio, lo que muestra que la separación de los momentos de administración puede reducir el incremento en los niveles plasmáticos. Algunos datos acerca de esta interacción con dosis elevadas de budesonida inhalada indican que pueden producirse incrementos considerables de los niveles plasmáticos (del cuádruple, por término medio) al administrar 200 mg una vez al día de itraconazol junto con budesonida inhalada (dosis única de 1000 microgramos).

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluidos medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. La combinación se debe evitar, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas de

corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones adversas sistémicas de corticosteroides.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol. Así pues, una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que existan motivos importantes para ello.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina) y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc e incrementar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la levodopa, la levotiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos β_2 .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazina, puede precipitar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros adrenérgicos β y anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador aditivo.

La hipopotasemia puede incrementar la tendencia a las arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

No se ha observado que la budesonida y el formoterol interactúen con ningún otro medicamento utilizado en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato o al tratamiento concomitante con formoterol y budesonida. Los datos procedentes de un estudio sobre desarrollo embrionario en ratas no mostraron pruebas de efectos adicionales con la combinación.

No existen datos adecuados sobre el uso de formoterol en mujeres embarazadas. En estudios reproductivos con animales, el formoterol ha provocado reacciones adversas a niveles de exposición sistémica muy elevados (ver sección 5.3).

Los datos de aproximadamente 2000 gestaciones con exposición no indican un mayor riesgo teratógeno asociado al uso de la budesonida inhalada. En estudios con animales se ha demostrado que los glucocorticosteroides provocan malformaciones (ver sección 5.3). Es probable que esto no sea relevante para los seres humanos dadas las dosis recomendadas.

Los estudios realizados en animales han detectado también la intervención de los niveles excesivos prenatales de glucocorticosteroides en el aumento del riesgo de retraso del desarrollo intrauterino, de

enfermedades cardiovasculares en adultos y de cambios permanentes en la densidad de los receptores de glucocorticosteroides, en el ciclo metabólico de los neurotransmisores y en el comportamiento a exposiciones inferiores al intervalo de dosis teratógenas.

Durante el embarazo, una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato solo debe utilizarse cuando las ventajas superen a los riesgos. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja de budesonida necesaria para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas no se prevén efectos sobre los niños lactantes. Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna de ratas. Solo debe estudiarse la administración de una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato en mujeres lactantes si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo para el hijo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la budesonida en la fertilidad. Los estudios para la reproducción en animales con formoterol han demostrado una cierta pérdida de fertilidad en ratas macho sometidas a una exposición sistémica alta (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BiResp Spiromax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que BiResp Spiromax contiene tanto budesonida como formoterol, puede producirse el mismo patrón de reacciones adversas descrito con estas sustancias. No se ha observado un incremento en la incidencia de reacciones adversas con la administración simultánea de ambos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son las predecibles desde el punto de vista farmacológico con los tratamientos de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , como temblor y palpitations. Estas tienden a ser leves y por lo general desaparecen a los pocos días del tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años sobre la budesonida en la EPOC se produjeron hematomas y neumonía con una frecuencia del 10 % y del 6 %, respectivamente, en comparación con el 4 % y el 3 % del grupo tratado con placebo ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado a la budesonida o al formoterol figuran a continuación aparecen ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis bucofaríngeas, neumonía (en pacientes con EPOC)
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y tardías, p. ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica

Trastornos endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento y disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipopotasemia
	Muy raras	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad y trastornos del sueño
	Muy raras	Depresión y cambios conductuales (predominantemente en niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea y temblor
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas y glaucoma
	Poco frecuentes	Visión borrosa (ver también sección 4.4)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la tensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, disfonía incluida ronquera
	Raras	Broncoespasmo
	Muy raras	Broncoespasmo paradójico
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La candidiasis bucofaríngea se debe al depósito de principio activo. Indicar al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis minimizará el riesgo. Las candidiasis bucofaríngeas suelen responder al tratamiento con antifúngicos tópicos sin necesidad de suspender el corticosteroide inhalado.

En muy raras ocasiones pueden producirse broncoespasmos paradójicos, que afectan a menos de 1 por cada 10.000 personas y que producen un aumento inmediato de las sibilancias y de la disnea después de administrar la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a los broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato. Es preciso suspender de inmediato el BiResp Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario (ver sección 4.4).

Pueden aparecer efectos sistémicos con los corticosteroides inhalados, especialmente con la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También pueden producirse aumento de la susceptibilidad a las infecciones y alteración de la capacidad para adaptarse al estrés. Es probable que los efectos dependan de la dosis, del tiempo de exposición, de la exposición concomitante y previa a corticosteroides y de la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar un incremento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de formoterol podría producir efectos típicos de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 : temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas descritos en casos aislados fueron taquicardia, hiperglucemia, hipopotasemia, prolongación del intervalo QTc, arritmia, náuseas y vómitos. Puede estar indicado un tratamiento complementario y sintomático. Una dosis de 90 microgramos administrados durante tres horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no produjo problemas de seguridad.

No se prevé que las sobredosis repentinas con budesonida, incluso a dosis excesivas, supongan un problema clínico. En caso de uso crónico en dosis excesivas, pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, como hipercortisolismo e inhibición suprarrenal.

Si fuera preciso suspender el tratamiento con BiResp Spiromax por sobredosis del componente de formoterol del medicamento, debe contemplarse la instauración de un tratamiento adecuado con corticosteroides inhalados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos y otros fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Código ATC: R03AK07

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

BiResp Spiromax contiene formoterol y budesonida, que poseen modos de actuación distintos y muestran efectos aditivos en cuanto a reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la budesonida y del formoterol permiten usar la combinación como terapia de mantenimiento y de alivio, o como terapia de mantenimiento para el asma. A continuación, se tratan los mecanismos de acción de las dos sustancias farmacéuticas respectivamente.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticosteroide que, mediante su uso por vía inhalatoria, ejerce una acción antiinflamatoria dependiente de la dosis en las vías respiratorias, lo que reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada causa menos reacciones adversas graves que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 cuya inhalación provoca una relajación rápida y de acción prolongada de la musculatura lisa bronquial en pacientes con obstrucción

reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis y tarda en producirse entre 1 y 3 minutos. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de administrar una sola dosis.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Tratamiento de mantenimiento con budesonida/formoterol para el asma

Los estudios clínicos realizados en adultos indican que la adición de formoterol a la budesonida mejoró los síntomas de asma y el funcionamiento pulmonar, además de reducir las exacerbaciones.

En dos estudios de 12 semanas de duración, el efecto de budesonida/formoterol sobre el funcionamiento pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesonida y formoterol, y mayor que el de la budesonida sola. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta a demanda. No se produjeron signos de atenuación del efecto antiasmático con el tiempo.

Se llevaron a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración en los cuales se trató a 265 niños de 6 a 11 años de edad con una dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación dos veces al día) y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta a demanda. En ambos estudios mejoró el funcionamiento pulmonar y el tratamiento fue bien tolerado en comparación con la dosis correspondiente de budesonida sola.

Tratamiento de mantenimiento y de alivio con budesonida/formoterol para el asma

En 5 estudios clínicos doble ciego se trató a un total de 12.076 pacientes con asma (4.447 asignados aleatoriamente a una terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol) durante 6 o 12 meses. Los pacientes tenían que ser sintomáticos a pesar del uso de glucocorticosteroides inhalados.

La terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol logró reducciones estadísticamente significativas y clínicamente útiles en las exacerbaciones graves en todas las comparaciones efectuadas en los 5 estudios. Esto incluyó una comparación con budesonida/formoterol a una dosis de mantenimiento mayor con terbutalina como fármaco de alivio (estudio 735) y budesonida/formoterol a la misma dosis de mantenimiento con formoterol o terbutalina como tratamiento de alivio (estudio 734) (véase la tabla siguiente). En el estudio 735, el funcionamiento pulmonar, el control de los síntomas y el uso del fármaco de alivio fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, se redujeron los síntomas y el uso del fármaco de alivio, y el funcionamiento pulmonar mejoró en comparación con ambos tratamientos de referencia. En los 5 estudios combinados, los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol no utilizaron, por término medio, ninguna inhalación de alivio en un 57 % de los días de tratamiento. No hubo signos de desarrollo de tolerancias con el tiempo.

Panorámica de las exacerbaciones graves producidas en los estudios clínicos

N.º de estudio Duración	Grupos de tratamiento	N	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/ años- paciente
Estudio 735 6 meses	Budesonida/formoterol fumarato dihidrato 160/4,5 µg 2/día + a demanda.	1.103	125	0,23^b
	Budesonida/formoterol fumarato dihidrato 320/9 µg 2/día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg 2/día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38

N.º de estudio Duración	Grupos de tratamiento	N	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/años-paciente
Estudio 734 12 meses	Budesonida/formoterol fumarato dihidrato 160/4,5 µg 2/día + a demanda.	1.107	194	0,19^b
	Budesonida/formoterol fumarato dihidrato 160/4,5 µg 2/día + formoterol 4,5 mg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesonida/formoterol fumarato dihidrato 160/4,5 µg 2/día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

^a Hospitalización/tratamiento en urgencias o tratamiento con corticosteroides orales

^b La reducción del índice de exacerbaciones es estadísticamente significativa (valor de P < 0,01) en ambas comparaciones

En otros 2 estudios con pacientes que solicitaron atención médica por síntomas agudos de asma, la budesonida/formoterol proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción similar al de salbutamol y formoterol.

EPOC

En dos estudios de 12 meses de duración se evaluó el efecto sobre el funcionamiento pulmonar y el índice de exacerbaciones (definido como necesidad de tratamientos con corticosteroides orales, de tratamientos con antibióticos o de hospitalizaciones) en pacientes con EPOC grave. La mediana del FEV₁ en el momento de la inclusión en los ensayos fue de un 36 % del valor normal pronosticado. El promedio de exacerbaciones por año (según la definición anterior) mostró una reducción significativa con budesonida/formoterol en comparación con el tratamiento con formoterol solo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo tratado con placebo/formoterol). El promedio de días con tratamiento de corticosteroides orales por paciente durante los 12 meses se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonida/formoterol (7-8 días/paciente/año en comparación con las cifras de 11-12 y 9-12 días de los grupos tratados con placebo y formoterol, respectivamente). En cuanto a los cambios producidos en los parámetros de funcionamiento pulmonar como el FEV₁, el tratamiento con budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol solo.

Caudal inspiratorio máximo a través del dispositivo Spiromax

Se llevó a cabo un estudio abierto aleatorizado con placebo en niños y adolescentes con asma (de 6 a 17 años de edad), adultos con asma (de 18 a 45 años de edad), adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC - edad > 50 años) y voluntarios sanos (de 18 a 45 años de edad) para evaluar el caudal inspiratorio máximo (CIM) y otros parámetros inhalatorios después de la inhalación a través de un dispositivo Spiromax (con placebo) comparado con la inhalación a través de un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis ya comercializado (con placebo). También se evaluó en estos grupos de sujetos la influencia de la mejora del entrenamiento en la técnica inhalatoria con el inhalador de polvo seco sobre la velocidad y el volumen de la inhalación. Los datos de este estudio indican que, independientemente de la edad y de la intensidad de la enfermedad subyacente, los niños, los adolescentes y los adultos con asma, al igual que los pacientes con EPOC, pudieron generar caudales inspiratorios a través del dispositivo Spiromax similares a los generados a través del dispositivo inhalador de polvo seco multidosis comercializado. El CIM medio conseguido por los pacientes con asma o con EPOC estuvo por encima de 60 l/min, un caudal inspiratorio con el que se sabe que ambos dispositivos estudiados liberan cantidades similares de fármaco en los pulmones. Muy pocos pacientes tuvieron un CIM por debajo de 40 l/min; cuando los CIM fueron inferiores a 40 l/min parece que no se crearon agrupamientos por edad o por gravedad de la enfermedad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tanto la combinación de dosis fija de budesonida y formoterol como los productos correspondientes por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesonida y formoterol, respectivamente. A pesar de esto, se ha observado un pequeño aumento de la inhibición del cortisol tras la administración de la combinación a dosis fija en comparación con los productos por separado. Sin embargo, se considera que esta diferencia no afecta a la seguridad clínica.

No hubo indicios de interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol.

Los parámetros farmacocinéticos de ambas sustancias fueron similares después de la administración de budesonida y formoterol por separado o como combinación de dosis fija. En el caso de la budesonida, el área bajo la curva (AUC) fue ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su concentración plasmática máxima más alta después de la administración de la combinación de dosis fija. En el formoterol, la concentración plasmática máxima fue similar tras administrar la combinación de dosis fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En los estudios, el depósito pulmonar medio de la budesonida después de la inhalación a través del inhalador de polvo osciló entre el 32 y el 44 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49 % de la dosis administrada. En niños de 6 a 16 años, el depósito pulmonar se mantiene dentro del mismo margen que en los adultos tras la administración de una misma dosis. Sin embargo, no se han hallado las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En los estudios, el depósito pulmonar medio del formoterol después de la inhalación a través del inhalador de polvo osciló entre el 28 y el 49 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61 % de la dosis administrada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50 % en el caso del formoterol y del 90 % en la budesonida. El volumen de distribución es de unos 4 l/kg en el formoterol y de 3 l/kg para la budesonida. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se observan principalmente como conjugados inactivos). La budesonida experimenta un amplio grado de biotransformación (aproximadamente del 90 %) en su primer paso por el hígado hacia metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6- β -hidroxi-budesonida y 16- α -hidroxi-prednisolona, es inferior al 1 % de la que muestra la budesonida. No hubo indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

Eliminación

La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma a través del metabolismo hepático y después se elimina por el riñón. Tras la inhalación, entre un 8 y un 13 % de la dosis administrada de formoterol se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol muestra un elevado aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/min), y su semivida de eliminación terminal es de 17 horas por término medio.

La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina. En la orina se han detectado solo cantidades insignificantes de budesonida no modificada. La budesonida muestra un elevado aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/min) y su semivida de eliminación plasmática tras la administración intravenosa es de 4 horas por término medio.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se desconoce la farmacocinética de la budesonida o del formoterol en niños y en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a la budesonida y al formoterol podría incrementarse en pacientes con enfermedades hepáticas.

Perfil farmacocinético de BiResp Spiromax

En estudios farmacocinéticos con y sin bloqueo con carbón vegetal se comparó BiResp Spiromax con un producto alternativo autorizado por vía inhalatoria con una combinación de dosis fija que contiene los mismos principios activos, budesonida y formoterol, y demostró ser equivalente en cuanto a exposición sistémica (seguridad) y depósito pulmonar (eficacia).

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad observada en estudios en animales con budesonida y formoterol en combinación o por separado consistió en efectos asociados a una actividad farmacológica desmesurada.

En estudios de reproducción con animales, se ha observado que los glucocorticosteroides como la budesonida provocan malformaciones (fisura palatina o malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos a las dosis recomendadas. Los estudios de reproducción en animales tratados con formoterol han mostrado cierta reducción de la fertilidad en ratas macho tras una exposición sistémica elevada y pérdidas de implantación, así como menor supervivencia posnatal temprana y peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente más altas de las alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

Después de abrir el envoltorio laminado: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantenga la tapa de la boquilla cerrada después de retirar el envoltorio laminado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador es blanco, con una tapa semitransparente de color rojo vino para la boquilla. Las partes del inhalador que entran en contacto con el fármaco o la mucosa están hechas de acrilnitrilobutadienoestireno (ABS), polietileno (PE) y polipropileno (PP). Cada inhalador contiene 120 dosis y lleva un envoltorio laminado.

Envases múltiples con 1, 2 o 3 inhaladores.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/921/001
EU/1/14/921/002
EU/1/14/921/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 abril 2014
Fecha de la última renovación: 8 abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.com>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BiResp Spiromax 320 microgramos/9 microgramos polvo para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis administrada (la dosis que sale por la boquilla del Spiromax) contiene 320 microgramos de budesonida y 9 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Esto equivale a una dosis medida de 400 microgramos de budesonida y 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada dosis contiene aproximadamente 10 miligramos de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco.

Inhalador blanco con tapa semitransparente de color rojo vino para la boquilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BiResp Spiromax está indicado solamente en adultos de 18 años de edad en adelante.

Asma

BiResp Spiromax está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando sea adecuado el uso de una combinación (un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada):

- en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados a demanda.
o bien
- en pacientes ya controlados adecuadamente con corticosteroides y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada inhalados.

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) < 70 % de lo normal previsto (pos-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Asma

BiResp Spiromax no está indicado para el tratamiento inicial del asma.

BiResp Spiromax no es un tratamiento adecuado para pacientes adultos que solo presenten asma leve no controlada adecuadamente con un corticoesteroide inhalado y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados a demanda.

La dosificación de BiResp Spiromax es individual y debe ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo al iniciar un tratamiento con medicamentos combinados, sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente en concreto requiere una combinación de dosis distintas a las existentes en el inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 o corticosteroides mediante el uso de inhaladores individuales.

Una vez controlados los síntomas del asma, podrá contemplarse reducir gradualmente la dosis de BiResp Spiromax. Es preciso que el médico o el profesional sanitario reevalúen periódicamente a los pacientes para que la dosis de BiResp Spiromax siga siendo la óptima. Deberá buscarse la dosis más baja posible que permita mantener un control eficaz de los síntomas.

Cuando resulte adecuado ajustar la dosis a la baja hasta una concentración menor que la de BiResp Spiromax, será necesario cambiar a una combinación alternativa de dosis fija con budesonida y fumarato de formoterol que contenga una dosis menor del corticoesteroide inhalado. Cuando se mantenga un control a largo plazo de los síntomas con la dosis recomendada más baja, el paso siguiente puede consistir en realizar una prueba con el corticosteroide inhalado solo.

En la práctica habitual, cuando se consigue controlar los síntomas con el régimen posológico de dos veces al día con una menor concentración de producto, el descenso hasta una dosis eficaz menor puede incluir la administración una vez al día si, en opinión del médico, es necesario un broncodilatador de acción prolongada para mantener el control en lugar de un tratamiento con un corticoesteroide inhalado solo.

Es necesario advertir a los pacientes que tengan disponible su broncodilatador adicional de acción rápida como tratamiento de “rescate” en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (de 18 años en adelante): 1 inhalación dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día.

El uso creciente de un broncodilatador adicional de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y exige reevaluar el tratamiento contra el asma.

BiResp Spiromax de 320 microgramos/9 microgramos solo debe utilizarse como terapia de mantenimiento. Existen concentraciones más bajas de BiResp Spiromax para tratamientos de mantenimiento y alivio.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos (de 18 años en adelante):

1 inhalación dos veces al día

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No existen requisitos de dosificación especiales para pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos para el uso de una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BiResp Spiromax en niños de hasta 12 años y adolescentes de 13 a 17 años de edad. No se dispone de datos.

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Spiromax es un inhalador impulsado por el flujo inspiratorio de la respiración, lo que significa que los principios activos se liberan en las vías respiratorias cuando el paciente inhala a través de la boquilla. Se ha visto que los pacientes con asma moderada y grave podían generar un caudal inspiratorio suficiente para que Spiromax administrara la dosis terapéutica (ver sección 5.1).

BiResp Spiromax debe utilizarse correctamente para conseguir un tratamiento eficaz. Así pues, es preciso advertir a los pacientes que lean el prospecto del paciente con atención y que sigan las instrucciones de uso que en él se especifican.

El uso de BiResp Spiromax requiere tres pasos que se explican a continuación: abrir, inhalar y cerrar.

Abrir: sujetar el Spiromax de manera que la tapa de la boquilla quede abajo y abrir la tapa de la boquilla replegándola hacia abajo hasta que se abra del todo cuando se oiga un clic.

Inhalar: colocar la boquilla entre los dientes con los labios cerrados alrededor de la boquilla, no morder la boquilla del inhalador. Inspirar con fuerza y profundamente a través de la boquilla. Retirar el Spiromax de la boca y retener la respiración 10 segundos o todo el tiempo que puedan los pacientes sin sentirse incómodos.

Cerrar: espirar suavemente y cerrar la tapa de la boquilla.

También es importante advertir a los pacientes que no agiten el inhalador antes de usarlo, que no exhalen a través del Spiromax y que no bloqueen las entradas de aire cuando estén preparando el paso de “Inhalar”.

Debe aconsejarse igualmente a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua después de la inhalación (ver sección 4.4).

El paciente puede notar un sabor al utilizar BiResp Spiromax debido al uso de lactosa como excipiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente incluido en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se recomienda ir reduciendo progresivamente la dosis a la hora de interrumpir el tratamiento en lugar de suspenderlo bruscamente.

Si los pacientes consideran que el tratamiento es ineficaz o superan la dosis máxima recomendada de BiResp Spiromax, deben recibir asistencia médica (ver sección 4.2). Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma o de la EPOC puede poner en peligro la vida del paciente, y este debe ser examinado por un médico de inmediato. En este caso, debe estudiarse la necesidad de incrementar el tratamiento con corticosteroides, p. ej., con un ciclo de corticosteroides orales o con antibioterapia si existe infección.

Es necesario advertir a los pacientes que tengan disponible su inhalador de rescate en todo momento, ya sea BiResp Spiromax (para los pacientes con asma que utilicen BiResp Spiromax como terapia de mantenimiento y alivio) o un broncodilatador adicional de acción rápida (para los pacientes de asma que utilicen BiResp Spiromax solo como terapia de mantenimiento).

Debe recordarse a los pacientes que se administren su dosis de mantenimiento de BiResp Spiromax según lo prescrito, aunque no tengan síntomas. No se ha investigado el uso preventivo de BiResp Spiromax, p. ej., antes de hacer ejercicio. Las inhalaciones de alivio de BiResp Spiromax deben realizarse en respuesta a los síntomas, pero no están pensadas para un uso preventivo regular, p. ej., antes de hacer ejercicio. En esos casos debe sopesarse el uso de un broncodilatador adicional de acción rápida.

Síntomas de asma

Es preciso que el médico o el profesional sanitario reevalúen periódicamente a los pacientes para que la dosis de BiResp Spiromax siga siendo la óptima. Se debe buscarse una dosis lo más baja posible pero que permita mantener un control eficaz de los síntomas. Una vez controlados los síntomas del asma, podrá contemplarse reducir gradualmente la dosis de BiResp Spiromax. Cuando resulte adecuado ajustar la dosis a la baja hasta una concentración menor que la de BiResp Spiromax, será necesario cambiar a una combinación alternativa de dosis fija con budesonida y fumarato de formoterol que contenga una dosis menor del corticoesteroide inhalado.

Es importante vigilar con regularidad a los pacientes a medida que se vaya reduciendo el tratamiento. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con BiResp Spiromax durante las exacerbaciones o si muestran un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Pueden producirse exacerbaciones y reacciones adversas graves relacionadas con el asma durante el tratamiento con BiResp Spiromax. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan al médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran después de iniciar el tratamiento con BiResp Spiromax.

No hay datos disponibles de estudios clínicos con BiResp Spiromax en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50 % de lo normal previsto y con un FEV₁ pos-broncodilatador < 70 % de lo normal previsto (ver sección 5.1).

Pueden producirse broncoespasmos paradójicos, con un aumento inmediato de las sibilancias y de la disnea después de administrar la dosis. Si el paciente experimenta un broncoespasmo paradójico, es preciso suspender de inmediato el BiResp Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario. El broncoespasmo paradójico responde a los broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato (ver sección 4.8).

Efectos sistémicos

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente con la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan con un tratamiento por vía inhalatoria es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral.

Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, con menos frecuencia, diversos efectos psicológicos o conductuales, como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección 4.8).

Se recomienda vigilar regularmente la estatura de los niños que reciban tratamientos prolongados con corticoesteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, se debe reevaluar el tratamiento con el fin de reducir la dosis de corticoesteroide inhalado al mínimo necesario para mantener un control eficaz del asma, si es posible. Es preciso sopesar cuidadosamente las ventajas del tratamiento con corticoesteroides y el riesgo de inhibición del crecimiento. Asimismo, debe contemplarse remitir al paciente a un especialista en neumología pediátrica.

Los escasos datos que existen procedentes de estudios a largo plazo indican que la mayoría de los niños y de los adolescentes tratados con budesonida inhalada acaban por alcanzar su estatura de adultos. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aproximadamente de 1 cm). Por lo general esto se produce durante el primer año de tratamiento.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre la densidad ósea

Es preciso tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, particularmente en pacientes tratados con dosis elevadas durante períodos prolongados que presenten factores de riesgo de osteoporosis coexistentes.

Los estudios a largo plazo realizados en niños con budesonida inhalada a dosis medias diarias de 400 microgramos (dosis medida) o en adultos a dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No se dispone de información acerca del efecto de una combinación de dosis fija a base de budesonida/formoterol fumarato dihidrato a dosis más altas.

Funcionamiento suprarrenal

Si hubiera algún motivo para suponer que se ha producido insuficiencia suprarrenal con tratamientos anteriores a base de corticosteroides sistémicos, deberá tenerse cuidado cuando los pacientes pasen a recibir un tratamiento combinado de dosis fija a base de budesonida/fumarato de formoterol.

Las ventajas del tratamiento con budesonida inhalada normalmente minimizarían la necesidad de corticosteroides por vía oral, pero los pacientes que provengan de un tratamiento con corticosteroides por vía oral pueden seguir presentando riesgo de insuficiencia de la reserva suprarrenal durante un período considerable. La recuperación puede prolongarse durante un período considerable una vez suspendidos los corticosteroides por vía oral, de manera que los pacientes con dependencia de los corticosteroides por vía oral que cambien a la budesonida por vía inhalatoria pueden seguir

presentando riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un período considerable. En estas circunstancias, es preciso vigilar con regularidad el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

Altas dosis de corticosteroides

El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados, particularmente si se trata de dosis superiores a las recomendadas, también puede producir una inhibición suprarrenal clínicamente significativa. Por tanto, debe sopesarse la instauración de cobertura sistémica adicional con corticosteroides durante períodos de estrés, como por ejemplo, en caso de infecciones graves o de intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida en la dosis de corticosteroides puede provocar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y los signos que pueden observarse en las crisis suprarrenales agudas tal vez sean vagos, pero pueden incluir, entre otros, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con budesonida inhalada o corticosteroides sistémicos complementarios no debe interrumpirse bruscamente.

Transferencia desde un tratamiento por vía oral

Durante el paso de un tratamiento por vía oral a uno combinado de dosis fija de budesonida/fumarato de formoterol se experimenta una acción sistémica de los corticosteroides generalmente más baja que puede dar lugar a la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, como rinitis, eccema y dolor muscular y articular. Debe instaurarse tratamiento específico para estas enfermedades. Debe sospecharse un efecto insuficiente en general de los glucocorticosteroides si, en casos aislados, se producen síntomas como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En estos casos puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis de glucocorticosteroides orales.

Infecciones bucales

Para minimizar el riesgo de infección bucofaríngea por *Candida*, debe indicarse al paciente que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis. En caso de candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones necesarias.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Interacción con otros medicamentos

Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no es posible, el período de separación entre administraciones de los medicamentos que interaccionen debe ser lo más largo posible. No se recomienda el uso de

tratamientos combinados con dosis fija de budesonida/fumarato de formoterol en los pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes del CYP3A4.

Precaución con enfermedades especiales

La combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato debe administrarse con precaución en pacientes que presenten hipertiroidismo, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia sin tratar, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como isquemia cardíaca, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Es preciso tener cuidado al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc. El propio formoterol puede provocar prolongación del intervalo QTc.

Es preciso reevaluar la necesidad del tratamiento y la dosis de los corticosteroides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas y víricas en las vías respiratorias.

En los pacientes diabéticos deben efectuarse controles de glucemia adicionales.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2

Puede producirse hipopotasemia grave con la administración de dosis elevadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 . El tratamiento concomitante de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 con medicamentos que puedan producir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasiémico, p. ej., los derivados de la xantina, los corticosteroides y los diuréticos, puede incrementar el posible efecto hipopotasiémico del agonista de los receptores adrenérgicos β_2 .

El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar un incremento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Se recomienda precaución especial en caso de asma inestable con el uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma grave aguda (ya que el riesgo asociado puede incrementarse por la hipoxia) y en otras enfermedades en las que exista una mayor probabilidad de desarrollar hipopotasemia. Se recomienda vigilar los niveles séricos de potasio en estas circunstancias.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa del VIH) pueden incrementar considerablemente los niveles plasmáticos de budesonida, y debe evitarse su uso concomitante. Si esto no es posible, el período de separación entre administraciones del inhibidor y la budesonida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4).

El potente inhibidor del CYP3A4 ketoconazol, a una dosis de 200 mg diarios, multiplicó por seis por término medio los niveles plasmáticos de budesonida (una sola dosis de 3 mg) administrada concomitantemente por vía oral. Cuando se administró el ketoconazol 12 horas después de la budesonida, la concentración únicamente se triplicó por término medio, lo que muestra que la separación de los momentos de administración puede reducir el incremento en los niveles plasmáticos.

Algunos datos acerca de esta interacción con dosis elevadas de budesonida inhalada indican que pueden producirse incrementos considerables en los niveles plasmáticos (del cuádruple, por término medio) al administrar 200 mg una vez al día de itraconazol junto con budesonida inhalada (dosis única de 1000 microgramos).

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluidos medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. La combinación se debe evitar, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas de corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones adversas sistémicas de corticosteroides.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol. Así pues, una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que existan motivos importantes para ello.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina) y antidepressivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc e incrementar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la levodopa, la levotiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos β_2 .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros adrenérgicos β y anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador aditivo.

La hipopotasemia puede incrementar la tendencia a las arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

No se ha observado que la budesonida y el formoterol interactúen con ningún otro medicamento utilizado en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato o al tratamiento concomitante con formoterol y budesonida. Los datos procedentes de un estudio sobre desarrollo embrionario en ratas no mostraron pruebas de efectos adicionales con la combinación.

No existen datos adecuados sobre el uso de formoterol en mujeres embarazadas. En estudios reproductivos con animales, el formoterol ha provocado reacciones adversas a niveles de exposición sistémica muy elevados (ver sección 5.3).

Los datos de aproximadamente 2000 gestaciones con exposición no indican un mayor riesgo teratogénico asociado al uso de la budesonida inhalada. En estudios con animales se ha demostrado que los glucocorticosteroides provocan malformaciones (ver sección 5.3). Es probable que esto no sea relevante para los seres humanos dadas las dosis recomendadas.

Los estudios realizados en animales han detectado también la intervención de los niveles excesivos prenatales de glucocorticosteroides en el aumento del riesgo de retraso del desarrollo intrauterino, de enfermedades cardiovasculares en adultos y de cambios permanentes en la densidad de los receptores de glucocorticosteroides, en el ciclo metabólico de los neurotransmisores y en el comportamiento a exposiciones inferiores al intervalo de dosis teratogénicas.

Durante el embarazo, una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato solo debe utilizarse cuando las ventajas superen a los riesgos. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja de budesonida necesaria para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas no se prevén efectos sobre los niños lactantes. Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna de ratas. Solo debe estudiarse la administración de una combinación de dosis fija a base de budesonida y formoterol fumarato dihidrato en mujeres lactantes si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo para el hijo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la budesonida en la fertilidad. Los estudios para la reproducción en animales con formoterol han demostrado una cierta pérdida de fertilidad en ratas macho sometidas a una exposición sistémica alta (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BiResp Spiromax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que BiResp Spiromax contiene tanto budesonida como formoterol, puede producirse el mismo patrón de reacciones adversas descrito con estas sustancias. No se ha observado un incremento en la incidencia de reacciones adversas con la administración simultánea de ambos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son las predecibles desde el punto de vista farmacológico con los tratamientos de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , como temblor y palpitaciones. Estas tienden a ser leves y por lo general desaparecen a los pocos días del tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años sobre la budesonida en la EPOC se produjeron hematomas y neumonía con una frecuencia del 10 % y del 6 %, respectivamente, en comparación con el 4 % y el 3 % del grupo tratado con placebo ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado a la budesonida o al formoterol figuran a continuación aparecen ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis bucofaríngeas, neumonía (en pacientes con EPOC)
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y tardías, p. ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento y disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raros	Hipopotasemia
	Muy raros	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad y trastornos del sueño
	Muy raras	Depresión y cambios conductuales (predominantemente en niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea y temblor
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas y glaucoma
	Poco frecuentes	Visión borrosa (ver también sección 4.4)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la tensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, disfonía incluida ronquera
	Raras	Broncoespasmo
	Muy raras	Broncoespasmo paradójico
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La candidiasis bucofaríngea se debe al depósito de principio activo. Indicar al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis minimizará el riesgo. Las candidiasis bucofaríngeas suelen responder al tratamiento con antifúngicos tópicos sin necesidad de suspender el corticosteroide inhalado.

En muy raras ocasiones pueden producirse broncoespasmos paradójicos, que afectan a menos de 1 por cada 10.000 personas y que producen un aumento inmediato de las sibilancias y de la disnea después de administrar la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a los broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato. Es preciso suspender de inmediato el BiResp Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario (ver sección 4.4).

Pueden aparecer efectos sistémicos con los corticosteroides inhalados, especialmente con la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También pueden producirse aumento de la susceptibilidad a las infecciones y alteración de la capacidad para adaptarse al estrés. Es probable que los efectos dependan de la dosis, del tiempo de exposición, de la exposición concomitante y previa a corticosteroides y de la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar un incremento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de formoterol podría producir efectos típicos de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 : temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas descritos en casos aislados fueron taquicardia, hiperglucemia, hipopotasemia, prolongación del intervalo QTc, arritmia, náuseas y vómitos. Puede estar indicado un tratamiento complementario y sintomático. Una dosis de 90 microgramos administrados durante tres horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no produjo problemas de seguridad.

No se prevé que las sobredosis repentinas con budesonida, incluso a dosis excesivas, supongan un problema clínico. En caso de uso crónico en dosis excesivas, pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, como hipercortisolismo e inhibición suprarrenal.

Si fuera preciso suspender el tratamiento con BiResp Spiromax por sobredosis del componente de formoterol del medicamento, debe contemplarse la instauración de un tratamiento adecuado con corticosteroides inhalados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos y otros fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Código ATC: R03AK07

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

BiResp Spiromax contiene formoterol y budesonida, que poseen modos de actuación distintos y muestran efectos aditivos en cuanto a reducción de las exacerbaciones del asma. A continuación se exponen los mecanismos de acción respectivos de ambos fármacos.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticosteroide que, mediante su uso por vía inhalatoria, ejerce una acción antiinflamatoria dependiente de la dosis en las vías respiratorias, lo que reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada causa menos reacciones adversas graves que los

corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 cuya inhalación provoca una relajación rápida y de acción prolongada de la musculatura lisa bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis y tarda en producirse entre 1 y 3 minutos. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de administrar una sola dosis.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Tratamiento de mantenimiento con budesonida/formoterol para el asma

Los estudios clínicos realizados en adultos indican que la adición de formoterol a la budesonida mejoró los síntomas de asma y el funcionamiento pulmonar, además de reducir las exacerbaciones.

En dos estudios de 12 semanas de duración, el efecto de budesonida/formoterol sobre el funcionamiento pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesonida y formoterol, y mayor que el de la budesonida sola. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta a demanda. No se produjeron signos de atenuación del efecto antiasmático con el tiempo.

Se llevaron a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración en los cuales se trató a 265 niños de 6 a 11 años de edad con una dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación dos veces al día) y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta a demanda. En ambos estudios mejoró el funcionamiento pulmonar y el tratamiento fue bien tolerado en comparación con la dosis correspondiente de budesonida sola.

EPOC

En dos estudios de 12 meses de duración se evaluó el efecto sobre el funcionamiento pulmonar y el índice de exacerbaciones (definido como necesidad de tratamientos con corticosteroides orales, de tratamientos con antibióticos o de hospitalizaciones) en pacientes con EPOC grave. La mediana del FEV₁ en el momento de la inclusión en los ensayos fue de un 36 % del valor normal pronosticado. El promedio de exacerbaciones por año (según la definición anterior) mostró una reducción significativa con budesonida/formoterol en comparación con el tratamiento con formoterol solo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo tratado con placebo/formoterol). El promedio de días con tratamiento de corticosteroides orales por paciente durante los 12 meses se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonida/formoterol (7-8 días/paciente/año en comparación con las cifras de 11-12 y 9-12 días de los grupos tratados con placebo y formoterol, respectivamente). En cuanto a los cambios producidos en los parámetros de funcionamiento pulmonar como el FEV₁, el tratamiento con budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol solo.

Caudal inspiratorio máximo a través del dispositivo Spiromax

Se llevó a cabo un estudio abierto aleatorizado con placebo en niños y adolescentes con asma (de 6 a 17 años de edad), adultos con asma (de 18 a 45 años de edad), adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC - edad > 50 años) y voluntarios sanos (de 18 a 45 años de edad) para evaluar el caudal inspiratorio máximo (CIM) y otros parámetros inhalatorios después de la inhalación a través de un dispositivo Spiromax (con placebo) comparado con la inhalación a través de un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis ya comercializado (con placebo). También se evaluó en estos grupos de sujetos, la influencia de la mejora del entrenamiento en la técnica inhalatoria con el

inhalador de polvo seco sobre la velocidad y el volumen de la inhalación. Los datos de este estudio indican que, independientemente de la edad y de la intensidad de la enfermedad subyacente, los niños, los adolescentes y los adultos con asma, al igual que los pacientes con EPOC, pudieron generar caudales inspiratorios a través del dispositivo Spiromax similares a los generados a través del dispositivo inhalador de polvo seco multidosis comercializado. El CIM medio conseguido por los pacientes con asma o con EPOC estuvo por encima de 60 l/min, un caudal inspiratorio con el que se sabe que ambos dispositivos estudiados liberan cantidades similares de fármaco en los pulmones. Muy pocos pacientes tuvieron un CIM por debajo de 40 l/min; cuando los CIM fueron inferiores a 40 l/min parece que no se crearon agrupamientos por edad o por gravedad de la enfermedad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tanto la combinación de dosis fija de budesonida y formoterol como los productos correspondientes por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesonida y formoterol, respectivamente. A pesar de esto, se ha observado un pequeño aumento de la inhibición del cortisol tras la administración de la combinación a dosis fija en comparación con los productos por separado. Sin embargo, se considera que esta diferencia no afecta a la seguridad clínica.

No hubo indicios de interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol.

Los parámetros farmacocinéticos de ambas sustancias fueron similares después de la administración de budesonida y formoterol por separado o como combinación de dosis fija. En el caso de budesonida, el área bajo la curva (AUC) fue ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su concentración plasmática máxima más alta después de la administración de la combinación de dosis fija. En el formoterol, la concentración plasmática máxima fue similar tras administrar la combinación de dosis fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En los estudios, el depósito pulmonar medio de la budesonida después de la inhalación a través del inhalador de polvo osciló entre el 32 y el 44 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49 % de la dosis administrada. En niños de 6 a 16 años, el depósito pulmonar se mantiene dentro del mismo margen que en los adultos tras la administración de una misma dosis. Sin embargo, no se han hallado las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En los estudios, el depósito pulmonar medio del formoterol después de la inhalación a través del inhalador de polvo osciló entre el 28 y el 49 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61 % de la dosis administrada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50 % en el caso del formoterol y del 90 % en la budesonida. El volumen de distribución es de unos 4 l/kg en el formoterol y de 3 l/kg para la budesonida. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se observan principalmente como conjugados inactivos). La budesonida experimenta un amplio grado de biotransformación (aproximadamente del 90 %) en su primer paso por el hígado hacia metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6- β -hidroxi-budesonida y 16- α -hidroxi-prednisolona, es inferior al 1 % de la que muestra la budesonida. No hubo indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

Eliminación

La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma a través del metabolismo hepático y después se elimina por el riñón. Tras la inhalación, entre un 8 y un 13 % de la dosis administrada de formoterol se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol muestra un elevado aclaramiento sistémico

(aproximadamente 1,4 l/min), y su semivida de eliminación terminal es de 17 horas por término medio.

La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina. En la orina se han detectado solo cantidades insignificantes de budesonida no modificada. La budesonida muestra un elevado aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/min) y su semivida de eliminación plasmática tras la administración intravenosa es de 4 horas por término medio.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se desconoce la farmacocinética de la budesonida o del formoterol en niños y pacientes con insuficiencia renal. La exposición a la budesonida y al formoterol podría incrementarse en pacientes con enfermedades hepáticas.

Perfil farmacocinético de BiResp Spiromax

En estudios farmacocinéticos con y sin bloqueo con carbón vegetal se comparó BiResp Spiromax con un producto alternativo autorizado por vía inhalatoria con una combinación de dosis fija que contiene los mismos principios activos, budesonida y formoterol, y demostró ser equivalente en cuanto a exposición sistémica (seguridad) y depósito pulmonar (eficacia).

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad observada en estudios en animales con budesonida y formoterol en combinación o por separado consistió en efectos asociados a una actividad farmacológica desmesurada.

En estudios de reproducción con animales, se ha observado que los glucocorticosteroides como la budesonida provocan malformaciones (fisura palatina o malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos a las dosis recomendadas. Los estudios de reproducción en animales tratados con formoterol han mostrado cierta reducción de la fertilidad en ratas macho tras una exposición sistémica elevada y pérdidas de implantación, así como menor supervivencia posnatal temprana y peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente más altas de las alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

Después de abrir el envoltorio laminado: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantenga la tapa de la boquilla cerrada después de retirar el envoltorio laminado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador es blanco, con una tapa semitransparente de color rojo vino para la boquilla. Las partes del inhalador que entran en contacto con el fármaco o la mucosa están hechas de acrilnitrilobutadienoestireno (ABS), polietileno (PE) y polipropileno (PP).

Cada inhalador contiene 60 dosis y lleva un envoltorio laminado.

Envases múltiples con 1, 2 o 3 inhaladores.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 abril 2014

Fecha de la última renovación: 8 abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.com>.