

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BroPair Spiromax 12,75 microgramos/100 microgramos polvo para inhalación
BroPair Spiromax 12,75 microgramos/202 microgramos polvo para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis suministrada (la dosis procedente del aplicador bucal) contiene 12,75 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato de salmeterol) y 100 o 202 microgramos de propionato de fluticasona.

Cada dosis medida contiene 14 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato de salmeterol) y 113 o 232 microgramos de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada dosis suministrada contiene aproximadamente 5,4 miligramos de lactosa (en forma de monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BroPair Spiromax está indicado en el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de edad igual o superior a 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta inhalados "a demanda".

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se debe aconsejar a los pacientes que tomen BroPair Spiromax todos los días, incluso cuando estén asintomáticos.

Si aparecen síntomas en el intervalo entre las dosis, se debe utilizar un agonista beta₂ de acción corta inhalado para su alivio inmediato.

Cuando se escoja la concentración posológica inicial de BroPair Spiromax (con dosis mediana de corticosteroide inhalado [CI] de 12,5/100 microgramos o dosis alta de CI de 12,75/202 microgramos), se deberán tener en cuenta la gravedad de la enfermedad del paciente, su tratamiento previo para el asma, incluida la dosis de CI, y el control actual de los síntomas de asma del paciente.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico, con el fin de que la concentración posológica de salmeterol/propionato de fluticasona que reciben siga siendo óptima y solo se cambie bajo criterio médico. La dosis se debe reducir paulatinamente al nivel más bajo con el que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Cabe señalar que las dosis suministradas con BroPair Spiromax son distintas de las de otros productos comercializados que contienen salmeterol/fluticasona. Las diferentes concentraciones posológicas (dosis

intermedias/altas de fluticasona) de los distintos productos no corresponden necesariamente entre sí, por lo que los productos no son intercambiables en función de las correspondientes concentraciones posológicas.

Adultos y adolescentes de edad igual o superior a 12 años

Una inhalación de 12,75 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

O bien:

Una inhalación de 12,75 microgramos de salmeterol y 202 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Una vez conseguido el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si se debe rebajar escalonadamente a una combinación de salmeterol/propionato de fluticasona que contenga una dosis más baja del corticosteroide inhalado y, después, en última instancia, a un corticosteroide inhalado solo. Es importante revisar periódicamente a los pacientes a medida que se rebaja el tratamiento.

Si un paciente concreto necesita dosis fuera de la pauta recomendada, se deben prescribir dosis adecuadas de un agonista β_2 y/o un corticosteroide inhalado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos relativos al uso de BroPair Spiromax en los pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

La posología en los pacientes de edad igual o superior a 12 años es la misma que en los adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

El dispositivo es un inhalador accionado por la respiración y activado por el flujo inspiratorio, lo que significa que los principios activos se suministran a las vías respiratorias cuando el paciente inhala a través del aplicador bucal.

Entrenamiento necesario

Este medicamento se debe utilizar correctamente para lograr un tratamiento eficaz. Para ello, se debe aconsejar a los pacientes que lean detenidamente el prospecto y sigan las instrucciones de uso que en él se detallan. El profesional sanitario a cargo de la prescripción debe entrenar a todos los pacientes en el uso de este medicamento con el fin de garantizar que comprendan cómo utilizar correctamente el inhalador y, por lo tanto, la necesidad de realizar una inspiración forzada al inhalar para obtener la dosis requerida. Es importante realizar una inhalación forzada para garantizar una óptima dosificación.

El uso de este medicamento consta de 3 sencillos pasos: abrir, respirar y cerrar, que se describen a continuación.

Abrir: sostenga el dispositivo con la cubierta del aplicador bucal en posición inferior y abra la cubierta del aplicador bucal doblándola hacia abajo hasta que se encuentre totalmente abierta cuando se oiga 1 clic.

Respirar: exhale completamente. No exhale a través del inhalador. Introduzca el aplicador bucal en la boca y apriete los labios su alrededor. Realice una inspiración forzada y profunda a través del aplicador bucal. Retire el dispositivo de la boca y aguante la respiración durante 10 segundos o durante tanto tiempo como le resulte cómodo.

Cerrar: exhale suavemente y cierre la cubierta del aplicador bucal.

Los pacientes no deben obstruir las ventilaciones de aire en ningún momento ni exhalar a través del dispositivo cuando estén preparando el paso "Respirar". No es necesario que los pacientes agiten el inhalador antes de usarlo.

También se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua y la escupan y/o se laven los dientes después de inhalar (ver sección 4.4).

Los pacientes pueden notar un sabor al usar este medicamento debido a la lactosa utilizada como excipiente.

Se debe aconsejar a los pacientes que mantengan el inhalador limpio y seco en todo momento limpiando suavemente el aplicador bucal con un paño o pañuelo del papel seco cuando sea necesario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deterioro de la enfermedad

Salmeterol/propionato de fluticasona no se debe utilizar para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere un broncodilatador de acción corta y rápida. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su inhalador de rescate en todo momento con el fin de utilizarlo para el alivio de una crisis aguda de asma.

No se debe iniciar el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona durante una exacerbación ni en los pacientes con empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona, se pueden producir efectos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan al médico si los síntomas del asma siguen sin controlarse o empeoran tras el inicio del tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona.

Un aumento de la necesidad de utilizar medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o una disminución de la respuesta a la medicación de rescate indican un deterioro del control del asma que precisa revisión de los pacientes por parte de un médico.

Un deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal y el paciente debe recibir una evaluación médica urgente. Se debe considerar un aumento de la terapia con corticosteroides inhalados.

Suspensión de la terapia

El tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona no se debe suspender de forma brusca en los pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación. La terapia se debe reducir paulatinamente bajo supervisión médica.

Patologías coexistentes

Salmeterol/propionato de fluticasona se debe administrar con precaución en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente y con infecciones fúngicas, víricas o de otra índole de las vías respiratorias. Se debe instaurar sin demora el tratamiento apropiado, si está indicado.

Efectos cardiovasculares

En raras ocasiones, salmeterol/propionato de fluticasona puede causar arritmias cardiacas como, p. ej., taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, así como una reducción transitoria leve del potasio sérico con dosis terapéuticas elevadas. Salmeterol/propionato de fluticasona se debe utilizar con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares graves o anomalías del ritmo cardiaco y en los pacientes con tirotoxicosis.

Hipopotasemia e hiperglucemia

Los medicamentos agonistas adrenérgicos beta pueden provocar una hipopotasemia significativa en algunos pacientes, posiblemente por desviación intracelular, que puede generar efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no precisa la administración de suplementos. Durante los ensayos clínicos con salmeterol/propionato de fluticasona, se observaron con poca frecuencia cambios clínicamente significativos en el potasio sérico con las dosis recomendadas (ver sección 4.8). Se han notificado casos poco frecuentes de aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa (ver sección 4.8); esto se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Salmeterol/propionato de fluticasona se debe utilizar con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en los pacientes propensos a presentar niveles bajos de potasio sérico.

Broncospasmo paradójico

Se puede producir un broncospasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis, que puede ser potencialmente mortal (ver sección 4.8). Se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. Se debe interrumpir de inmediato la administración de salmeterol/propionato de fluticasona, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario.

Agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2

Se han notificado los efectos farmacológicos del tratamiento con agonistas β_2 , como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorios y a disminuir con el tratamiento regular.

Efectos sistémicos

Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos prolongados. La probabilidad de que ocurran estos efectos es mucho menor que con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños) (ver más abajo el apartado Población pediátrica para información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes). Por lo tanto, es importante revisar periódicamente al paciente y reducir la dosis del corticosteroide inhalado a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma.

Alteraciones visuales

Es posible que se produzcan casos de alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar derivarlo a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, entre las que se pueden encontrar

cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Función adrenal

El tratamiento prolongado de los pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede provocar supresión adrenal y una crisis adrenal aguda. También se han descrito casos muy raros de supresión adrenal y crisis adrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona comprendidas entre 500 microgramos y menos de 1 000 microgramos. Entre las situaciones potencialmente desencadenantes de una crisis adrenal aguda se encuentran traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la pauta de administración. Los síntomas que se presentan son normalmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración de tratamiento corticosteroideo sistémico adicional durante los periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios de la terapia con propionato de fluticasona inhalado deberían reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que han cambiado desde un tratamiento con esteroides orales pueden seguir expuestos a un riesgo de reserva adrenal restringida durante un tiempo considerable. Por lo tanto, a estos pacientes se les debe tratar con especial cuidado y monitorizar periódicamente su función adrenocortical. Los pacientes que han precisado terapia corticosteroidea de emergencia en dosis altas en el pasado también pueden estar en riesgo. Es necesario tener siempre en mente esta posibilidad de deterioro residual en aquellas situaciones electivas o de emergencia probablemente causantes de estrés y se debe considerar la administración de un tratamiento apropiado con corticosteroides. El grado de deterioro adrenal puede precisar asesoramiento especializado antes de los procedimientos electivos.

Interacciones con otros medicamentos

El ritonavir puede aumentar en gran medida la concentración plasmática de propionato de fluticasona, por lo que se debe evitar su uso concomitante, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos. También existe un riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas cuando el propionato de fluticasona se combina con otros inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

El uso concomitante de ketoconazol sistémico aumenta significativamente la exposición sistémica al salmeterol, lo que puede provocar un aumento de la incidencia de efectos sistémicos (p. ej., prolongación del intervalo QTc y palpitations). Por lo tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de reacciones adversas sistémicas al tratamiento con salmeterol (ver sección 4.5).

Población pediátrica

El uso de este medicamento está indicado en adolescentes de edad igual o superior a 12 años (ver sección 4.2). No obstante, es preciso resaltar que los niños y adolescentes menores de 16 años tratados con dosis altas de propionato de fluticasona (normalmente $\geq 1\ 000$ microgramos/día) pueden estar expuestos a especial riesgo. Se pueden producir efectos sistémicos, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos prolongados. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, crisis adrenal aguda y retraso del crecimiento en niños y adolescentes y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe considerar la derivación del niño o el adolescente a un neumólogo pediátrico. Se recomienda monitorizar periódicamente la estatura de los niños en tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. La dosis del corticosteroide inhalado se debe reducir siempre a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma.

Infecciones orales

Debido al componente de propionato de fluticasona, en algunos pacientes pueden aparecer ronquera y candidiasis en la boca y en la garganta y, raramente, en el esófago (ver sección 4.8). Tanto la ronquera como

la incidencia de la candidiasis en la boca y la garganta se pueden reducir enjuagando la boca con agua y escupiéndola y/o lavándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática de la boca y la garganta se puede tratar con terapia antifúngica tópica mientras se prosigue el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona.

Contenido de lactosa

Este medicamento contiene lactosa (ver sección 4.3). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El excipiente lactosa puede contener pequeñas cantidades de proteínas lácteas que pueden causar reacciones alérgicas en las personas con hipersensibilidad grave o alergia a las proteínas de la leche.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con los betabloqueantes

Los bloqueantes adrenérgicos beta pueden debilitar o antagonizar el efecto del salmeterol. Se deben evitar los bloqueantes β tanto selectivos como no selectivos, a menos que existan motivos apremiantes para utilizarlos. La terapia con agonistas β_2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave (ver sección 4.4). Se aconseja especial precaución en el asma aguda grave, ya que este efecto puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos.

Salmeterol

Inhibidores potentes de CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol (400 mg por vía oral una vez al día) y salmeterol (50 microgramos por vía inhalatoria dos veces al día) en 15 sujetos sanos durante 7 días dio lugar a un aumento significativo de la exposición plasmática al salmeterol (por 1,4 para la C_{max} y por 15 para la AUC). Esto puede provocar un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p. ej., prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solos (ver sección 4.4).

No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca ni los niveles de glucosa y potasio en sangre. La administración concomitante de ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación del salmeterol ni su acumulación con dosis repetidas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Probablemente exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inhibidores moderados de CYP3A4

La administración concomitante de eritromicina (500 mg por vía oral tres veces al día) y salmeterol (50 microgramos por vía inhalatoria dos veces al día) en 15 sujetos sanos durante 6 días dio lugar a un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición al salmeterol (por 1,4 para la C_{max} y por 1,2 para la AUC). La administración concomitante de eritromicina no se asoció a ningún efecto adverso grave.

Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona tras su administración por vía inhalatoria debido al amplio metabolismo de primer paso y a su elevado aclaramiento sistémico mediado por la enzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino y el hígado. Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio de interacciones en sujetos sanos con propionato de fluticasona intranasal, el ritonavir (un inhibidor muy potente de la enzima 3A4 del citocromo P450) administrado en dosis de 100 mg dos veces al día multiplicó por varios cientos las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, lo que provocó una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. No existe información con respecto a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se prevé un marcado aumento de los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión adrenal. Se debe evitar la combinación, a menos que el beneficio supere el riesgo aumentado de reacciones adversas glucocorticoideas sistémicas (ver sección 4.4).

En un estudio de pequeño tamaño en voluntarios sanos, el ligeramente menos potente inhibidor de CYP3A ketoconazol aumentó la exposición al propionato de fluticasona en un 150 % tras una única inhalación. Esto dio lugar a una mayor reducción del cortisol plasmático que el propionato de fluticasona solo. También se prevé que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes de CYP3A, como el itraconazol, y con inhibidores moderados de CYP3A, como la eritromicina, aumente la exposición sistémica al propionato de fluticasona y el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se recomienda precaución y se debe evitar, si es posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

Se prevé que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluidos los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se debe evitar la combinación, a menos que el beneficio supere el riesgo aumentado de efectos adversos corticosteroideos sistémicos, en cuyo caso se debe monitorizar al paciente en busca de efectos corticosteroideos sistémicos.

Interacción con inhibidores de la glucoproteína P

Tanto el propionato de fluticasona como el salmeterol son sustratos pobres de la glucoproteína P (P-gp). La fluticasona no mostró potencial de inhibición de la P-gp en los estudios *in vitro*. No se dispone de información sobre el potencial de inhibición de la P-gp del salmeterol. No se han realizado estudios de farmacología clínica con un inhibidor específico de la P-gp y propionato de fluticasona/salmeterol.

Medicamentos simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros medicamentos simpaticomiméticos (solos o como parte de un tratamiento combinado) puede tener un efecto potencialmente aditivo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300 y 1 000 embarazos) que indican que el salmeterol y el propionato de fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Este medicamento solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado para la paciente justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el salmeterol y el propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna.

Los estudios han mostrado que el salmeterol y el propionato de fluticasona y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños alimentados con leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. No obstante, los estudios realizados en animales no mostraron efectos del salmeterol o el propionato de fluticasona sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que este medicamento contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de prever que se produzcan reacciones adversas del tipo y la gravedad de las asociadas a cada uno de los principios activos. No se ha observado una incidencia aumentada de reacciones adversas tras la administración concomitante de ambos compuestos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron nasofaringitis (6,3 %), cefalea (4,4 %), tos (3,7 %) y candidiasis oral (3,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado al propionato de fluticasona y al salmeterol se presentan a continuación, organizadas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se derivaron de los datos de los ensayos clínicos.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral ^a	Frecuente ¹
	Gripe	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Faringitis	Poco frecuente
	Infección de las vías respiratorias	Poco frecuente
	Candidiasis esofágica	Rara
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal y retraso del crecimiento en niños y adolescentes	Rara ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Frecuente ²
	Hiper glucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuente
	Insomnio	Poco frecuente
	Cambios conductuales, incluidas hiperactividad e irritabilidad, especialmente en niños	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Temblor	Poco frecuente
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuente
	Glaucoma	Rara ¹

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Visión borrosa	No conocida ¹
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente ¹
	Taquicardia	Poco frecuente
	Fibrilación auricular	Poco frecuente
	Arritmias cardiacas (incluidas taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Irritación de garganta	Frecuente
	Ronquera/disfonía	Frecuente
	Dolor orofaríngeo	Frecuente
	Rinitis alérgica	Poco frecuente
	Congestión nasal	Poco frecuente
	Broncospasmo paradójico	Rara ¹
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal alto	Poco frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis de contacto	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente
	Mialgias	Frecuente
	Dolor en una extremidad	Poco frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Laceración	Poco frecuente

a. Incluye candidiasis oral, infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea y orofaringitis fúngica

1. Ver sección 4.4
2. Ver sección 4.5

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos específicos del tratamiento con agonistas β_2

Se han notificado los efectos farmacológicos del tratamiento con agonistas β_2 , como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorios y a disminuir con el tratamiento regular.

Broncospasmo paradójico

Se puede producir un broncospasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis (ver sección 4.4).

Efectos del tratamiento con corticosteroides inhalados

Debido al componente de propionato de fluticasona, en algunos pacientes pueden aparecer ronquera y candidiasis en la boca y en la garganta y, raramente, en el esófago (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BroPair Spiromax en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Los corticosteroides inhalados, incluido el propionato de fluticasona, un componente de BroPair Spiromax, pueden provocar una disminución de la velocidad de crecimiento en los adolescentes (ver sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Se debe monitorizar sistemáticamente el crecimiento de los pacientes pediátricos tratados con corticosteroides inhalados por vía oral, incluido

salmeterol/propionato de fluticasona. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido salmeterol/propionato de fluticasona, se debe reducir gradualmente la pauta de dosificación de cada paciente a la pauta más baja que controle eficazmente sus síntomas.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis de BroPair Spiromax, pero a continuación se indican los datos acerca de la sobredosis de ambos principios activos:

Salmeterol

Los signos y síntomas de la sobredosis de salmeterol son mareo, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea y taquicardia. Si es necesario retirar el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona debido a una sobredosis del componente agonista β_2 del medicamento, se debe considerar la administración de terapia sustitutiva esteroidea apropiada. Además, se puede producir hipopotasemia, por lo que es necesario monitorizar los niveles séricos de potasio. Se debe considerar la reposición de potasio.

Propionato de fluticasona

Aguda

La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las recomendadas puede provocar una supresión temporal de la función adrenal. Esto no necesita medidas de emergencia, ya que la función adrenal se recupera en pocos días, según indican las mediciones del cortisol plasmático.

Sobredosis crónica

Se debe monitorizar la reserva adrenal y puede ser necesario administrar tratamiento con un corticosteroide sistémico. Una vez estabilizada, el tratamiento se debe continuar con un corticosteroide inhalado en la dosis recomendada (ver sección 4.4: "Función adrenal").

En los casos de sobredosis tanto aguda como crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona en una dosis adecuada para el control de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros fármacos, excl. anticolinérgicos, código ATC: R03AK06

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

BroPair Spiromax contiene salmeterol y propionato de fluticasona, que tienen diferentes modos de acción. A continuación se comentan los respectivos mecanismos de acción de ambos principios activos.

El salmeterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (12 horas) con una cadena lateral larga que se une al exosito del receptor.

El propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria en las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos sobre asma con BroPair Spiromax

La seguridad y eficacia de BroPair Spiromax se evaluó en 3 004 pacientes con asma. El programa de desarrollo constó de 2 ensayos de confirmación de 12 semanas de duración, un ensayo de seguridad de 26 semanas de duración y 3 ensayos de determinación de la dosis. La eficacia de BroPair Spiromax se basa fundamentalmente en los ensayos de confirmación descritos a continuación.

Se evaluaron seis dosis de propionato de fluticasona en un intervalo de 16 µg a 434 µg (expresadas como dosis medidas), administradas dos veces al día mediante un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI, por su sigla en inglés), y un comparador de polvo seco de propionato de fluticasona en régimen abierto (100 µg o 250 µg), en 2 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración. El ensayo 201 se realizó en pacientes que no estaban controlados en la situación basal y habían recibido tratamiento con un agonista β_2 de acción corta solo o en combinación con medicación no corticosteroidea para el asma. Se podía incluir a pacientes tratados con corticosteroides inhalados (CI) en dosis bajas tras un lavado mínimo de 2 semanas. El ensayo 202 se realizó en pacientes que no estaban controlados en la situación basal y habían recibido tratamiento con un CI en dosis altas con o sin un agonista beta de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés). Las dosis medidas para el dispositivo Spiromax con propionato de fluticasona [Fp MDPI, por su sigla en inglés] (16, 28, 59, 118, 225 y 434 µg) que se utilizaron en el ensayo 201 y el ensayo 202 son distintas de las dosis medidas para los productos comparadores (polvo para inhalación de fluticasona) y los productos investigacionales de fase 3 que son la base del contenido nominal de la dosis medida (113 y 232 µg para el propionato de fluticasona). Los cambios de dosis entre las fases 2 y 3 fueron consecuencia de la optimización del proceso de fabricación.

La eficacia y seguridad de 4 dosis de xinafoato de salmeterol se evaluó en un estudio doble ciego y cruzado de 6 periodos en comparación con una dosis única de Spiromax con propionato de fluticasona y un inhalador de polvo seco de propionato de fluticasona/salmeterol de 100/50 µg en régimen abierto como comparador en pacientes con asma persistente. Las dosis de salmeterol estudiadas fueron 6,8 µg, 13,2 µg, 26,8 µg y 57,4 µg en combinación con una dosis de 118 µg de propionato de fluticasona, suministrada mediante un MDPI (expresada como dosis medida). Las dosis medidas para el salmeterol (6,8, 13,2, 26,8 y 57,4 µg) que se utilizaron en este estudio son ligeramente distintas de las dosis medidas para los productos comparadores (polvo para inhalación de fluticasona/salmeterol) y los productos investigacionales de fase 3 que son la base del contenido nominal de la dosis medida (113 y 232 µg para el propionato de fluticasona y 14 µg para el salmeterol).

Como consecuencia de la optimización del proceso de fabricación, tanto los productos de fase 3 como los comerciales concuerdan mejor con las concentraciones posológicas de los productos comparadores. Se obtuvo plasma para caracterización farmacocinética en cada periodo de dosificación.

Pacientes adultos y adolescentes de edad igual o superior a 12 años:

Se realizaron dos ensayos clínicos de fase 3; en 2 ensayos se comparó la combinación de dosis fija con propionato de fluticasona solo o un placebo (ensayo 1 y ensayo 2).

Ensayos en los que se comparó BroPair Spiromax (FS MDPI) con propionato de fluticasona solo o placebo

Se realizaron dos ensayos clínicos doble ciego de grupos paralelos, ensayo 1 y ensayo 2, con FS MDPI en 1 375 pacientes adultos y adolescentes (de edad igual o superior a 12 años, con VEF₁ basal del 40 % al 85 % del normal predicho) con asma que no se encontraba óptimamente controlada con su tratamiento actual. Todos los tratamientos se administraron en forma de 1 inhalación dos veces al día con el inhalador Spiromax y se suspendieron los demás tratamientos de mantenimiento.

Ensayo 1: En este ensayo de eficacia y seguridad aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración, se comparó el Fp MDPI en dosis de 55 µg y 113 µg (1 inhalación dos veces al día) con el FS MDPI en dosis de 14/55 µg y 14/113 µg (1 inhalación dos veces al día) y un placebo en pacientes adolescentes (de edad igual o superior a 12 años) y adultos con asma sintomática persistente a pesar del

tratamiento con un corticosteroide inhalado en dosis bajas o medianas o con corticosteroide inhalado/LABA. Los pacientes recibieron placebo mediante un MDPI en régimen de enmascaramiento único y se les cambió de su tratamiento basal con CI a un aerosol para inhalación de dipropionato de beclometasona en dosis de 40 µg dos veces al día durante el periodo de preinclusión. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir placebo o tratamientos con concentraciones posológicas de dosis medianas del siguiente modo: 130 recibieron placebo, 130 recibieron Fp MDPI en dosis de 113 µg y 129 recibieron FS MDPI en dosis de 14/113 µg. Las mediciones basales del VEF₁ fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Los criterios principales de valoración de este ensayo fueron el cambio con respecto a la situación basal en el VEF₁ valle en la semana 12 para todos los pacientes y el AUEC_{0-12h} del VEF₁ ajustado al nivel basal estandarizado en la semana 12 analizada para un subconjunto de 312 pacientes que realizaron una espirometría seriada posdosis.

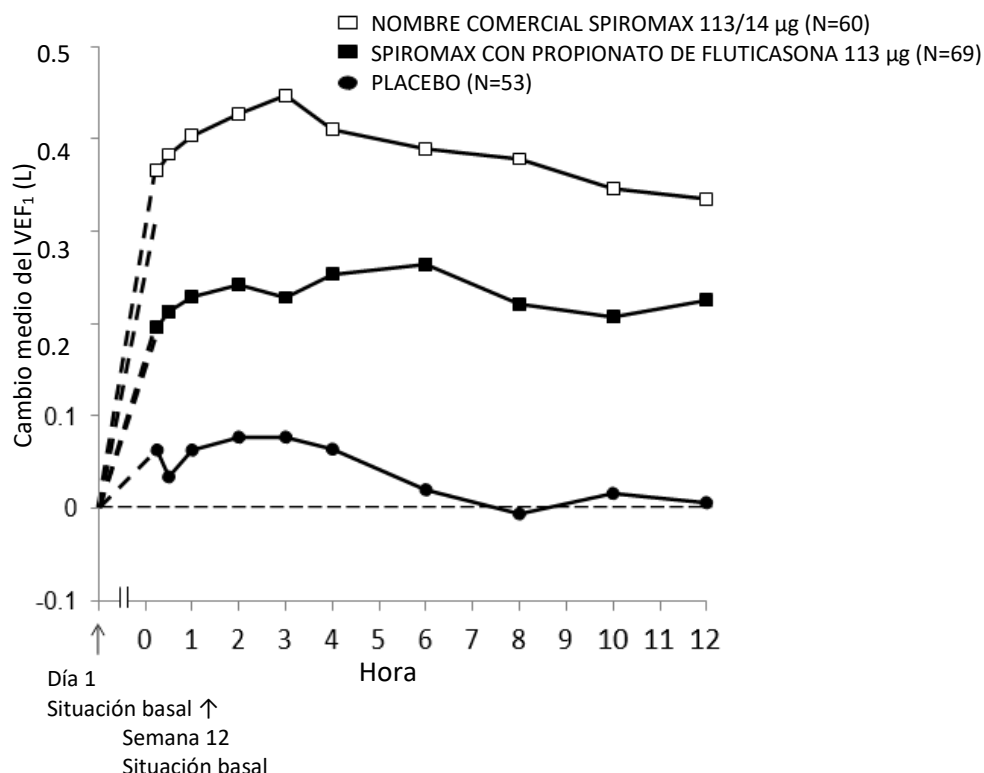
Tabla 2: Análisis primario del cambio con respecto a la situación basal en el VEF₁ valle en la semana 12 por grupo de tratamiento en el ensayo 1 (CAC)

Variable Estadística		Fp MDPI	FS MDPI
	Placebo (N=129)	113 µg DVD (N=129)	14/113 µg DVD (N=126)
Cambio en el VEF₁ valle (L) en la semana 12			
Media de MC	0,053	0,204	0,315
Comparación con el placebo			
Diferencia en la media de MC		0,151	0,262
IC del 95 %		(0,057, 0,244)	(0,168, 0,356)
Valor de p		0,0017	0,0000
Comparación con el Fp MDPI			
			Comparado con 113 µg:
Diferencia en la media de MC			0,111
IC del 95 %			(0,017, 0,206)
Valor de p			0,0202

Las comparaciones del tratamiento combinado con la monoterapia no se controlaron para la multiplicidad. VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CAC = conjunto de análisis completo; Fp MDPI = inhalador de polvo seco multidosis de propionato de fluticasona; FS MDPI = inhalador de polvo seco multidosis de propionato de fluticasona/salmeterol; DVD = dos veces al día; n = número; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza

Se produjeron mejorías en la función pulmonar en un plazo de 15 minutos desde la primera dosis (15 minutos posdosis, la diferencia en el cambio de la media de MC con respecto a la situación basal en el VEF₁ fue de 0,164 L para el FS MDPI 14/113 µg en comparación con el placebo [valor de p no ajustado <0,0001]). La máxima mejoría en el VEF₁ tuvo lugar generalmente en un plazo de 6 horas para el FS MDPI 14/113 µg y las mejorías se mantuvieron durante las 12 horas de pruebas en las semanas 1 y 12 (Figura 1). No se observó ninguna disminución del efecto broncodilatador a las 12 horas tras 12 semanas de tratamiento.

Figura 1: Análisis primario de la espirometría seriada: cambio medio con respecto a la situación basal en el VEF₁ (L) en la semana 12 por punto temporal y grupo de tratamiento en el ensayo 1 (CAC; subconjunto de espirometría seriada)



CAC = conjunto de análisis completo; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo

Ensayo 2: En este ensayo de eficacia y seguridad aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración, se comparó el inhalador de polvo seco multidosis de propionato de fluticasona (Fp MDPI) en dosis de 113 µg y 232 µg (1 inhalación dos veces al día) con el inhalador de polvo seco multidosis de salmeterol/fluticasona (FS MDPI) en dosis de 14/113 µg y 14/232 µg (1 inhalación dos veces al día) y un placebo en pacientes adolescentes y adultos con asma sintomático persistente a pesar del tratamiento con un corticosteroide inhalado o con corticosteroide inhalado/LABA. Los pacientes recibieron placebo mediante un MDPI en régimen de enmascaramiento único y se les cambió su tratamiento basal con CI al Fp MDPI 55 µg dos veces al día durante el periodo de preinclusión. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento del siguiente modo: 145 pacientes recibieron placebo, 146 pacientes recibieron Fp MDPI en dosis de 113 µg, 146 pacientes recibieron Fp MDPI en dosis de 232 µg, 145 pacientes recibieron FS MDPI en dosis de 14/113 µg y 146 pacientes recibieron FS MDPI en dosis de 14/232 µg. Las mediciones basales del VEF₁ fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Fp MDPI 113 µg 2,069 l, Fp MDPI 232 µg 2,075 L, FS MDPI 14/113 µg 2,157 L, FS MDPI 14/232 µg 2,083 L y placebo 2,141 L. Los criterios principales de valoración de este ensayo fueron el cambio con respecto a la situación basal en el VEF₁ valle en la semana 12 para todos los pacientes y el AUEC_{0-12h} del VEF₁ ajustado al nivel basal estandarizado en la semana 12 analizada para un subconjunto de 312 pacientes que realizaron una espirometría seriada posdosis.

Tabla 3: Análisis primario del cambio con respecto a la situación basal en el VEF₁ valle en la semana 12 por grupo de tratamiento en el ensayo 2 (CAC)

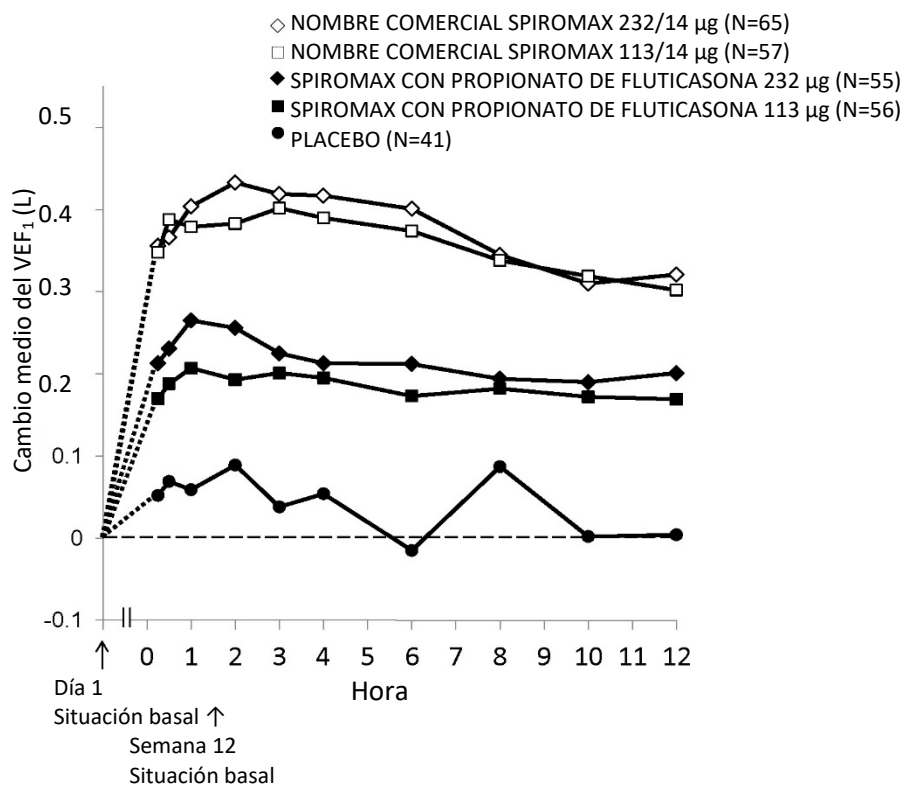
Variable Estadística	Placebo (N=143)	Fp MDPI		FS MDPI	
		113 µg DVD (N=145)	232 µg DVD (N=146)	14/113 µg DVD (N=141)	14/232 µg DVD (N=145)
Cambio en el VEF₁ valle (L) en la semana 12					
Media de MC	-0,004	0,119	0,179	0,271	0,272

Comparación con el placebo					
Diferencia en la media de MC		0,123	0,183	0,274	0,276
IC del 95 %		(0,038, 0,208)	(0,098, 0,268)	(0,189, 0,360)	(0,191, 0,361)
Valor de p		0,0047	0,0000	0,0000	0,0000
Comparación con el Fp MDPI					
				Comparado con 113 µg:	Comparado con 232 µg:
Diferencia en la media de MC				0,152	0,093
IC del 95 %				(0,066, 0,237)	(0,009, 0,178)
Valor de p				0,0005	0,0309

Las comparaciones del tratamiento combinado con la monoterapia no se controlaron para la multiplicidad. VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CAC = conjunto de análisis completo; Fp MDPI = inhalador de polvo seco multidosis de propionato de fluticasona; FS MDPI = inhalador de polvo seco multidosis de propionato de fluticasona/salmeterol; DVD = dos veces al día; n = número; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza

Se produjeron mejorías en la función pulmonar en un plazo de 15 minutos desde la primera dosis (15 minutos posdosis, la diferencia en el cambio de la media de MC con respecto a la situación basal en el VEF₁ fue de 0,160 L y 0,187 L en comparación con el placebo para el para el FS MDPI 14/113 µg y 14/232 µg, respectivamente; valor de p no ajustado <0,0001 para ambas dosis en comparación con el placebo). La máxima mejoría en el VEF₁ tuvo lugar generalmente en un plazo de 3 horas para ambos grupos de dosis del FS MDPI y las mejorías se mantuvieron durante las 12 horas de pruebas en las semanas 1 y 12 (Figura 2). No se observó ninguna disminución del efecto broncodilatador a las 12 horas para ninguna de las dosis del FS MDPI evaluado según el VEF₁ tras 12 semanas de tratamiento.

Figura 2: Análisis primario de la espirometría seriada: cambio medio con respecto a la situación basal en el VEF₁ (L) en la semana 12 por punto temporal y grupo de tratamiento en el ensayo 2 (CAC; subconjunto de espirometría seriada)



CAC = conjunto de análisis completo; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo

Población pediátrica

Se ha estudiado a pacientes de edades comprendidas entre 12 y 17 años. Los resultados combinados de ambos ensayos de confirmación para el cambio con respecto a la situación basal en el VEF₁ de los pacientes de 12 a 17 años se presentan a continuación (Tabla 4). En la semana 12, los cambios con respecto a la situación basal en el VEF₁ valle fueron mayores para todos los grupos de dosis del Fp MDPI y el FS MDPI que para el grupo tratado con placebo en todos los grupos de edad de ambos estudios, de forma similar a los resultados globales de los ensayos.

Tabla 4: Resumen de los valores reales y el cambio con respecto a la situación basal en el VEF₁ valle en la semana 12 por grupo de tratamiento y edad de 12 a 17 años (CAC)^a

Punto temporal Estadística	Placebo	Spiromax con propionato de fluticasona		BroPair Spiromax	
		113 µg dvd	232 µg dvd	14/113 µg dvd	14/232 µg dvd
Situación basal					
n	22	27	10	24	12
Media (DE)	2,330 (0,3671)	2,249 (0,5399)	2,224 (0,4362)	2,341 (0,5513)	2,598 (0,5210)
Mediana	2,348	2,255	2,208	2,255	2,425
Mín., Máx.	1,555, 3,075	0,915, 3,450	1,615, 3,115	1,580, 3,775	1,810, 3,695
Cambio en la semana 12					
n	22	27	10	24	12
Media (DE)	0,09 (0,3541)	0,378 (0,4516)	0,558 (0,5728)	0,565 (0,4894)	0,474 (0,5625)
Mediana	0,005	0,178	0,375	0,553	0,375
Mín., Máx.	-0,850, 0,840	-0,115, 1,650	-0,080, 1,915	-0,265, 1,755	-0,295, 1,335

^a Conjunto de análisis completo = CAC

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BroPair Spiromax en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Para fines farmacocinéticos, se puede considerar cada componente por separado.

Salmeterol

El salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo que sus niveles plasmáticos no son indicativos de sus efectos terapéuticos. Además, solo se dispone de datos limitados sobre su farmacocinética a causa de la dificultad técnica de analizar el fármaco en el plasma debido a las bajas concentraciones plasmáticas (aproximadamente 200 picogramos/mL o menos) alcanzadas tras su administración por vía inhalatoria en las dosis terapéuticas.

Propionato de fluticasona

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de propionato de fluticasona inhalado en sujetos sanos varía entre aproximadamente el 5 % y el 11 % de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo de inhalación utilizado. En los pacientes con asma, se ha observado un grado más bajo de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado.

Absorción

La absorción sistémica se produce principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. Es posible que se produzca una ingestión del resto de la dosis inhalada de propionato de fluticasona, pero esto contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a su baja hidrosolubilidad y al metabolismo presistémico, con una disponibilidad oral resultante inferior al 1 %. Existe un incremento lineal de la exposición sistémica a medida que aumenta la dosis inhalada.

Distribución

La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un elevado aclaramiento plasmático (1 150 ml/min), un gran volumen de distribución en el estado estacionario (aproximadamente 300 l) y una semivida terminal de alrededor de 8 horas. La unión a proteínas plasmáticas es del 91 %.

Biotransformación

El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica. La ruta principal es el metabolismo al metabolito inactivo ácido carboxílico a través de la enzima 3A4 del citocromo P450. En las heces también se encuentran otros metabolitos no identificados.

Eliminación

El aclaramiento renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5 % de la dosis se excreta en la orina, principalmente en forma de metabolitos. La mayor parte de la dosis se excreta en las heces en forma de metabolitos y fármaco inalterado.

Población pediátrica

Se realizó un análisis farmacocinético en pacientes de edades comprendidas entre 12 y 17 años. Aunque los subgrupos eran pequeños, la exposición sistémica al propionato de fluticasona y al salmeterol para los subgrupos de 12 a 17 años y ≥ 18 años en todos los tratamientos no fue marcadamente diferente de la de la población global del estudio. La semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) no se vio afectada por la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los únicos motivos de preocupación en cuanto a seguridad para el uso en seres humanos derivados de los estudios realizados en animales con salmeterol y propionato de fluticasona administrados por separado fueron efectos asociados a acciones farmacológicas exageradas.

Los estudios en animales de laboratorio (cerdos miniatura, roedores y perros) han demostrado la aparición de arritmias cardíacas y muerte súbita (con datos histológicos de necrosis miocárdica) cuando se administran concomitantemente agonistas beta y metilxantinas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

En los estudios de reproducción en animales, se ha constatado que los glucocorticosteroides inducen una reducción del peso corporal fetal y/o malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas) en ratas, ratones y conejos con dosis tóxicas maternas administradas por vía subcutánea. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos tratados con las dosis recomendadas y el propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria a ratas redujo el peso corporal fetal, pero no indujo teratogenia en una dosis tóxica materna inferior a la dosis diaria máxima recomendada por vía inhalatoria en seres humanos en función del área de superficie corporal (mg/m^2). La experiencia con los corticosteroides orales sugiere que los roedores son más propensos a los efectos teratogénicos de los corticosteroides que los seres humanos. Los estudios realizados en animales con salmeterol han mostrado toxicidad fetoembrionaria solo a niveles de exposición elevados. Tras la administración concomitante, se observaron incidencias aumentadas de transposición de la arteria umbilical y osificación incompleta del hueso occipital en ratas con dosis asociadas a anomalías inducidas por los glucocorticosteroides ya conocidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (que puede incluir proteínas de la leche).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

Tras la apertura del envoltorio de papel plateado: 2 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener la cubierta del aplicador bucal cerrada tras el uso.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador es blanco, con una cubierta del aplicador bucal semitransparente y de color amarillo. Las partes del inhalador que entran en contacto con el polvo para inhalación o con la mucosa del paciente están fabricadas con acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), polietileno (PE) y polipropileno (PP). Cada inhalador contiene 60 dosis y está envuelto en papel plateado con desecante.

Envases de 1 inhalador.

Envases múltiples que contienen 3 (3 envases de 1) 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 B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1534/001
EU/1/21/1534/002
EU/1/21/1534/003
EU/1/21/1534/004

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2021

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