

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salmeterol Sandoz 25 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida contiene 25 microgramos de salmeterol (como xinafoato).
Esto equivale a una dosis emitida de 21 microgramos de salmeterol (como xinafoato).

Excipiente(s) con efecto conocido: 0,007 microgramos/dosis de lecitina de soja.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

El inhalador está compuesto por un cartucho presurizado de aluminio que contiene una suspensión blanca, sellado con una válvula dosificadora, con un aplicador de color verde de polipropileno y una capucha para la boquilla de color verde claro de polipropileno.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento complementario regular sintomático de la obstrucción reversible de las vías respiratorias en pacientes con asma, incluyendo asma nocturno y con asma inducido por el ejercicio, que no están adecuadamente controlados con corticoides según las recomendaciones de tratamiento vigentes.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2. Posología y forma de administración

Vía inhalatoria.

Salmeterol Sandoz se debe utilizar regularmente. Los beneficios completos del tratamiento serán patentes tras la administración de varias dosis del medicamento.

Como puede haber reacciones adversas asociadas a una excesiva dosificación del medicamento, tanto la dosis como la frecuencia de administración sólo se deben aumentar bajo indicación médica.

Posología

Salmeterol Sandoz, está indicado solamente en adultos de 18 años de edad o mayores. Salmeterol Sandoz no está indicado en niños de 12 años de edad o menores ni en adolescentes de 13 a 17 años de edad.

Asma

Adultos de 18 años de edad o mayores

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol dos veces al día.

En pacientes con asma con una obstrucción de las vías respiratorias más grave, puede ser beneficioso hasta 4 inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol, dos veces al día.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Salmeterol Sandoz en niños de 12 años de edad y menores ni en adolescentes de 13 a 17 años de edad.

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

EPOC

Adultos de 18 años de edad o mayores

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol dos veces al día.

Población Pediátrica

El uso de salmeterol no está indicado en niños y adolescentes.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal. No se dispone de datos relativos al uso de salmeterol en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Instrucciones de uso:

Se debe instruir a los pacientes acerca del correcto uso de su inhalador (ver el prospecto).

- Los pacientes deben quitar el protector de la boquilla apretando cuidadosamente en los laterales y revisar que la boquilla está limpia por dentro y por fuera.
- Se debe agitar bien el inhalador antes de su utilización.
- Antes de utilizarlo por primera vez los pacientes deben liberar dos pulsaciones al aire para asegurarse de que el inhalador funciona correctamente. Después de limpiarlo o cuando el inhalador no se ha utilizado en una semana es conveniente que se libere al menos una pulsación al aire.
- En posición de pie o sentado, los pacientes deben sujetar el inhalador en posición vertical con los dedos poniendo el pulgar en la base, por debajo de la boquilla.
- Los pacientes deben exhalar tanto como les sea cómodo y a continuación colocar la boquilla en su boca, entre los dientes y cerrar los labios alrededor de la misma. Se debe indicar a los pacientes que no muerdan la boquilla.
- Justo después de comenzar a inhalar a través de su boca, los pacientes deben pulsar en la parte superior del inhalador para liberar la dosis de salmeterol mientras que continúa inhalando profundamente de forma constante.
- Mientras que se contiene la respiración, los pacientes deben sacar el inhalador de su boca y quitar el dedo de la parte de arriba del mismo. Se debe seguir conteniendo la respiración tanto como les sea cómodo.
- Si los pacientes deben inhalar una dosis adicional, deben mantener el inhalador en posición vertical y esperar alrededor de medio minuto antes de repetir los pasos 2 a 7.

- Después del uso siempre se debe colocar de nuevo la capucha de la boquilla para que se mantenga libre de pelusa y polvo.

La capucha de la boquilla se vuelve a colocar empujándola firmemente, volviendo ésta de golpe a su posición inicial.

Importante:

Los pacientes no deben tener prisa a la hora de realizar los pasos 5, 6 y 7. Es importante que comiencen a inhalar tan despacio como les sea posible justo antes de pulsar el inhalador.

Las primeras veces que se utilice los pacientes deben practicar delante de un espejo. Si ve que sale una especie de “neblina” de la parte de arriba del inhalador o de los lados de su boca debe comenzar de nuevo por el paso 2.

Aquellas personas que tengan las manos débiles les resultará más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Poner los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y ambos pulgares en la base por debajo de la boquilla.

Salmeterol Sandoz inhalador se debe utilizar con una cámara de inhalación Volumatic® en aquellos pacientes a los que les resulte difícil sincronizar la pulsación del aerosol con la inspiración, siendo esto común en el caso de las personas de edad avanzada.

Para más detalles acerca del correcto uso de Volumatic®, se debe remitir a los pacientes las instrucciones de uso que se proporcionan con la cámara de inhalación.

Si se ha expuesto el inhalador a bajas temperaturas, el paciente debe sacar el cartucho metálico de la carcasa de plástico y calentarlo con sus manos durante unos minutos. Tras esto, se debe liberar una pulsación al aire antes de usarlo.

Limpieza:

El inhalador se debe limpiar una vez a la semana como mínimo, para ello:

- Retire el protector de la boquilla.
- No saque el cartucho metálico de la carcasa de plástico.
- Limpie el interior y el exterior de la boquilla y de la carcasa de plástico con un paño seco o un pañuelo de papel.
- Libere una pulsación al aire antes de usar.
- Vuelva a colocar el protector de la boquilla.

LOS PACIENTES NO DEBEN SUMERGIR EL CARTUCHO METÁLICO EN AGUA.

4.3. Contraindicaciones

Salmeterol Sandoz está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a salmeterol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Salmeterol Sandoz contiene lecitina de soja y está contraindicado en pacientes con alergias a los cacahuetes o a la soja.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento del asma normalmente debe seguir un programa escalonado, y se debe controlar la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

El tratamiento con salmeterol no se debe utilizar (y no es suficiente) como tratamiento inicial del asma.

Salmeterol no sustituye a los corticosteroides orales o inhalados en pacientes con asma. Se utiliza como un tratamiento complementario a éstos.

Se debe advertir a los pacientes con asma que no interrumpan o reduzcan su tratamiento con corticosteroides sin indicación médica, incluso si se sienten mejor con el uso de salmeterol.

Salmeterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma, para los que se requiere un broncodilatador inhalado de inicio rápido y corta duración de acción. Se debe advertir a los pacientes que dispongan en todo momento de su medicación para el alivio de los síntomas agudos del asma.

Un aumento en la utilización de broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas del asma, indica un deterioro del control del asma. Se debe formar al paciente para que busque consejo médico si nota que su tratamiento con el broncodilatador de acción rápida es menos efectivo o sienten que necesitan más inhalaciones de las requeridas habitualmente. En estos casos, se debe evaluar de nuevo al paciente y considerar la necesidad de aumentar el tratamiento antiinflamatorio (ej. aumentar la dosis de los corticosteroides inhalados o un tratamiento con corticosteroides orales). Las exacerbaciones graves del asma se deben tratar de la manera habitual.

Aunque salmeterol se puede administrar como tratamiento complementario cuando los corticosteroides inhalados no proporcionan un adecuado control del asma, los pacientes no pueden iniciar el tratamiento con salmeterol durante una exacerbación aguda grave del asma, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con salmeterol se pueden producir acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con salmeterol.

Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que se debe hacer una evaluación médica de forma inmediata. Se debe considerar aumentar el tratamiento con corticosteroides. Cuando se dan estas circunstancias se aconseja monitorizar el flujo máximo diariamente. Para el tratamiento de mantenimiento del asma se debe administrar salmeterol en combinación con corticosteroides orales o inhalados. Los broncodilatadores de larga duración no deben ser el único o el principal tratamiento de mantenimiento del asma (ver sección 4.1.).

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede considerar la posibilidad de reducir de forma gradual la dosis de salmeterol. Es importante hacer un control regular de los pacientes a los que se les está disminuyendo la dosis. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz de salmeterol.

Tal y como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, se pueden dar casos de broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y de la dificultad para respirar y una caída en el flujo espiratorio máximo (FEM) después de la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe de tratar de inmediato. Si el paciente experimenta broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con salmeterol inmediatamente, se debe valorar el estado del paciente, y si fuese necesario, se debe instaurar un tratamiento alternativo (ver sección 4.8).

Salmeterol se debe administrar con precaución, en pacientes con tirotoxicosis.

Se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.8), lo cual se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos se pueden observar, ocasionalmente, efectos cardiovasculares, como aumento de la presión sistólica y de la frecuencia cardíaca, especialmente a dosis superiores a las dosis terapéuticas. Por este motivo, salmeterol se debe emplear con precaución en pacientes con patologías cardiovasculares previas.

Como consecuencia del tratamiento con agonistas β_2 se puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener especial precaución en el asma agudo grave, ya que este efecto puede ser potenciado por la hipoxia y por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides y diuréticos. En tales situaciones se deben vigilar los niveles séricos de potasio.

Los datos de un amplio ensayo clínico (“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial”, SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer reacciones adversas graves relacionadas con el sistema respiratorio o de muerte durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo (ver sección 5.1). No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas de asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con salmeterol.

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de los efectos sistémicos (como prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 con salmeterol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (ver secciones 4.5).

Se debe formar a los pacientes en el uso correcto del inhalador y se debe comprobar la técnica de inhalación de los pacientes para asegurar que el medicamento inhalado llegue de manera óptima a los pulmones.

Como la absorción sistémica se realiza mayoritariamente en los pulmones, el uso de una cámara de inhalación con un inhalador con válvula dosificadora puede variar la cantidad de medicamento que llega a los pulmones.

Se debe tener en cuenta que esto puede producir potencialmente un aumento en el riesgo de efectos adversos sistémicos y se podría requerir un ajuste de la dosis. Sin embargo, se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético comparando el inhalador de Salmeterol Sandoz y otro salmeterol comercializado en inhalador a presión con válvula dosificadora libre de CFC, ambos administrados a través de la cámara de inhalación Volumatic®.

Los resultados confirman que la absorción sistémica y pulmonar son comparables para ambos medicamentos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los betabloqueantes pueden debilitar o antagonizar el efecto de salmeterol. Se debe evitar la utilización de medicamentos β -bloqueantes tanto selectivos como no selectivos en pacientes con asma a menos que existan razones de peso que obliguen a ello.

Como consecuencia del tratamiento con agonistas β_2 se puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener especial precaución en el asma agudo grave, ya que este efecto se puede ver potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides y diuréticos.

El uso concomitante de otros medicamentos beta adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Inhibidores potentes del CYP3A4

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

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

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

Inhibidores moderados del CYP3A4

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados (menos de 300 resultados en embarazadas) relativos al uso de salmeterol en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos de toxicidad para la reproducción con la excepción de la evidencia de algunos efectos en el feto a dosis muy elevadas (ver sección 5.3).

Como medida preventiva es preferible evitar el uso de salmeterol durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado que salmeterol se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en el niño que está siendo amamantado.

Se debe decidir si interrumpir la lactancia o bien interrumpir/abstenerse de administrar salmeterol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Los estudios del efecto de HFA 134a no han mostrado efectos sobre la función reproductora ni sobre la lactancia en animales adultos o sobre dos generaciones sucesivas de ratas ni sobre el desarrollo fetal en ratas o conejos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

A continuación se indican los efectos adversos, clasificados por órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (= 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100); raras (= 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados.

Las reacciones frecuentes y poco frecuentes se han determinado generalmente a partir de los datos de los ensayos clínicos. La incidencia en placebo no se ha tenido en cuenta. Los acontecimientos muy raros proceden por lo general de los datos notificados de forma espontánea en la post-comercialización.

Las siguientes frecuencias se han estimado a la dosis estándar de 50 microgramos, dos veces al día. Las frecuencias a dosis superiores a 100 microgramos, dos veces al día también han sido tenidas en cuenta cuando sea adecuado.

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | <u>Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:</u> Erupción (picor y enrojecimiento) Reacciones anafilácticas incluyendo edema y angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico. | Poco frecuentes Muy raras |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Hipopotasemia Hiperglucemia | Raras Muy raras |
| Trastornos psiquiátricos | Nerviosismo Insomnio | Poco frecuentes Raras |
| Trastorno del sistema nervioso | Cefalea, temblor Mareos | Frecuentes Raras |
| Trastornos cardiacos | Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles) | Frecuentes Poco frecuentes Muy raras |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Irritación bucofaríngea, broncoespasmo paradójico | Muy raras |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Muy raras |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Calambres musculares Artralgia | Frecuentes Muy raros |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Dolor torácico inespecífico | Muy raros |

Se han notificado reacciones adversas farmacológicas de los β_2 -agonistas, tales como temblor, cefalea y palpitaciones, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular. El temblor y la taquicardia se producen más frecuentemente cuando se administraron a dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Como cualquier otro tratamiento por inhalación, se debe tener en cuenta la posibilidad de broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias y dificultad respiratoria y con una caída del flujo espiratorio máximo (FEM) tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe tratar inmediatamente. Si se produce broncoespasmo paradójico se debe interrumpir inmediatamente la administración de salmeterol, evaluar al paciente y, si es necesario, instaurar un tratamiento alternativo (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Los signos y síntomas de una sobredosis de salmeterol son los típicos de una estimulación β_2 -adrenérgica que incluyen mareos, aumento de la presión sistólica, temblor, cefalea y taquicardia.

También puede aparecer hipopotasemia y por tanto se deben monitorizar los niveles de potasio en suero. Asimismo, se debe considerar la reposición de potasio.

Tratamiento

Si tiene lugar una sobredosis, se debe dar a los pacientes tratamiento de soporte y se debe monitorizar según sea necesario. La gestión de estos pacientes se debe realizar según se indique clínicamente o según las recomendaciones del Centro Nacional de Toxicología, en función de la disponibilidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de receptores β_2 -adrenérgicos.
Código ATC: R03AC12.

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores β_2 adrenérgicos, que posee una larga cadena lateral que se une a la zona externa del receptor.

Estas propiedades farmacológicas de salmeterol confieren una protección más eficaz frente a la broncoconstricción inducida por histamina y una broncodilatación más prolongada que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas para los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos convencionales de corta duración de acción. En el hombre, salmeterol inhibe la respuesta al alérgeno inhalado, tanto en la fase inmediata como en la tardía, persistiendo ésta última durante más de 30 horas tras una dosis única, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. Una dosis única de salmeterol atenúa la hiperreactividad bronquial.

Estas propiedades indican que salmeterol tiene una actividad adicional no broncodilatadora, pero la significación clínica global de ello no se ha esclarecido todavía. El mecanismo es distinto del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides, los cuales no se deben dejar de administrar ni se debe reducir su administración cuando se prescriba salmeterol.

Se ha estudiado salmeterol en el tratamiento de las condiciones asociadas con EPOC y se ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida.

Ensayos clínicos para el tratamiento del asma

The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

El estudio SMART es un estudio multi-céntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 28 semanas de duración, realizado en EEUU, en el que se trataron aleatoriamente 13.176 pacientes con salmeterol (50 µg dos veces al día) y 13.179 pacientes con placebo, además de recibir su tratamiento habitual para el asma. Los pacientes se incluyeron si, eran mayores de 12 años de edad, con asma y si estaban usando medicación para el asma (pero no un agonista de receptores β_2 adrenérgicos de larga duración [LABA]). Se recogieron los datos del uso basal de corticosteroides inhalados (CSI) en el momento de comenzar el estudio, aunque no era necesario para el mismo. El criterio de eficacia primario en el estudio SMART fue la determinación, de forma combinada, del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida.

Hallazgos fundamentales del estudio SMART: Criterio de eficacia primario

| Grupo de pacientes | Número de eventos del criterio de eficacia primario/Número de pacientes | | Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%) |
|--|---|----------------|---|
| | Salmeterol | Placebo | |
| Todos los pacientes | 50/13.176 | 36/13.179 | 1,40 (0,91; 2,14) |
| Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados | 23/6.127 | 19/6.138 | 1,21 (0,66; 2,23) |
| Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados | 27/7.049 | 17/7.041 | 1,60 (0,87; 2,93) |
| Pacientes Afro-americanos | 20/2.366 | 5/2.319 | 4,10 (1,54; 10,90) |

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo a un 95%).

Hallazgos principales del estudio SMART en función del uso de corticosteroides inhalados en el periodo basal: Criterios de eficacia secundarios

| | Número de eventos de los criterios de eficacia secundarios/ Número de pacientes | | Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%) |
|---|---|----------------|--|
| | Salmeterol | Placebo | |
| Muertes relacionadas con problemas respiratorios | | | |
| Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados | 10/6.127 | 5/6.138 | 2,01 (0,69; 5,86) |
| Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados | 14/7.049 | 6/7.041 | 2,28 (0,88; 5,94) |
| Combinación de muertes relacionadas con asma y acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida | | | |
| Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados | 16/6.127 | 13/6.138 | 1,24 (0,60; 2,58) |
| Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados | 21/7.049 | 9/7.041 | 2,39 (1,10; 5,22) |
| Muertes relacionadas con el asma | | | |
| Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados | 4/6.127 | 3/6.138 | 1,35 (0,30; 6,04) |
| Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados | 9/7.049 | 0/7.041 | * |

(*=no se puede calcular porque no hay acontecimientos en el grupo tratado con placebo. El riesgo en negrita es estadísticamente significativo a un 95%. Los criterios de eficacia secundarios recogidos en la tabla son estadísticamente significativos en toda la población). Los criterios de eficacia secundarios combinados de todas las causas de muerte o acontecimientos con riesgo para la vida, todas las causas de muerte, o todas las causas de hospitalización, no alcanzaron significación estadística en toda la población.

Ensayos clínicos para el tratamiento EPOC

Estudio

TORCH

TORCH ha sido un estudio de 3 años de duración para valorar el efecto del tratamiento con una combinación de salmeterol/propionato de fluticasona polvo seco (SFP) 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol polvo seco 50 microgramos dos veces al día, fluticasona propionato (FP) polvo seco 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con valores basales (pre-broncodilatador) de FEV1 < 60 % del normal pronosticado fueron aleatorizados al tratamiento bajo doble ciego. Durante el estudio, a los pacientes se les permitió la terapia habitual de EPOC a excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de larga duración y corticosteroides sistémicos a largo plazo. Se determinó la supervivencia a los 3 años de todos los pacientes, con independencia de la posible retirada de la medicación del estudio. El criterio de valoración primario fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para SFP vs placebo.

| | Placebo N = 1.524 | Salmeterol 50 N = 1.521 | F P 500 N = 1.534 | SFP 50/500 N = 1.533 |
|--|------------------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| Mortalidad por todas las causas a los 3 años | | | | |
| Número de muertes (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Hazard Ratio vs placebo (ICs) | N/A | 0,879 (0,73; 1,06) | 1,060 (0,89; 1,27) | 0,825 (0,68; 1,00) |
| valor p | | 0,180 | 0,525 | 0,052 ¹ |
| Hazard Ratio SFP 50/500 vs componentes (ICs) | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) | 0,774 (0,64; 0,93) | N/A |
| | | 0,481 | 0,007 | |

¹ Valor p no significativo después de ajustar para 2 análisis intermedios en la comparación de la valoración primaria de eficacia mediante un análisis *log-rank*, estratificado por la condición de Fumador.

Hubo una tendencia de mejora de la supervivencia en pacientes tratados con SFP en comparación con placebo durante 3 años, no obstante no se logró un nivel estadísticamente significativo p = 0,05.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0 % para el placebo, 6,1 % para salmeterol, 6,9 % para FP y 4,7 % para SFP.

La media de exacerbaciones de moderadas a graves por año disminuyó significativamente con SFP en comparación con el tratamiento con salmeterol, FP y placebo (con una media de 0,85 en el grupo SFP en comparación con 0,97 en el grupo con salmeterol, 0,93 en el grupo FP y 1,13 en el grupo placebo). Esto se traduce en una reducción de la media de exacerbaciones de moderadas a graves del 25 % (IC 95 %: 19 % a 31 %; p <0,001) en comparación con placebo, 12 % en comparación con salmeterol (IC 95 %: 5 % a 19 %,

$p = 0,002$) y un 9 % en comparación con FP (IC 95%: 1 % a 16 %, $p=0,024$). Salmeterol y FP reducen significativamente las exacerbaciones en comparación con placebo en un 15 % (IC 95 %: 7% a 22 %, $p < 0,001$) y un 18 % (IC 95 %: 11% a 24 %, $p < 0,001$) respectivamente.

La calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con placebo. La mejora media a los tres años para SFP comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC 95 %: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$) y comparado con salmeterol fue -2,2 unidades ($p < 0,001$) y comparado con FP fue -1,2 unidades ($p=0,017$). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada a 3 años de padecer neumonía, notificada como acontecimiento adverso, fue del 12,3% para el grupo placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para FP y 19,6% para SFP (Hazard Ratio para SFP vs placebo: 1,64, IC 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo incremento de las muertes relacionadas con neumonía; el número de muertes durante el tratamiento atribuidas a neumonía fue de 7 para el grupo placebo, 9 para salmeterol, 13 para FP y 8 para SFP. No se produjo una diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP y 6,3% SFP; Hazard Ratio para SFP vs placebo: 1,22, IC 95%: 0,87 a 1,72; $p=0,248$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Salmeterol actúa localmente en el pulmón y estudios previos sugieren que , los niveles plasmáticos no son necesariamente predictivos del efecto terapéutico. Además, se dispone sólo de algunos datos sobre la farmacocinética de salmeterol, a causa de la dificultad técnica de la medida del fármaco en plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas (unos 200 picogramos/ml o menos) alcanzadas tras la inhalación de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los únicos hallazgos en estudios realizados en animales con importancia al respecto del uso clínico fueron los efectos asociados con la exagerada actividad farmacológica.

Los estudios de toxicidad para la reproducción y para el desarrollo con salmeterol xinafoato no mostraron efectos en las ratas. En conejos, la toxicidad embriofetal típica de los agonistas β_2 adrenérgicos (paladar hendido, apertura precoz de los párpados de los ojos, fusión esternebral y disminución del índice de osificación de los huesos craneales frontales) tuvo lugar a altos niveles de exposición (aproximadamente 20 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basado en la comparación de las áreas bajo la curva (AUCs)).

Salmeterol xinafoato dio negativo en un rango de estudios estándar de genotoxicidad.

Se ha observado que el propelente no CFC, norflurano (HFA 134a), no presenta efectos tóxicos a concentraciones de vapor muy elevadas, muy superiores a aquellas que se espera que reciban los pacientes, en un amplio intervalo de especies animales expuestas diariamente durante periodos de hasta dos años. Esto incluye una falta de efecto sobre la actividad reproductiva o el desarrollo embriofetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol anhidro

Lecitina de soja (E322)

Norflurano (HFA 134a), un propelente hidrofluoroalcano (no clorofluorocarbonado)

Este medicamento no contiene ningún propelente clorofluorocarbonado.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No congelar.

El cartucho contiene un líquido a presión.

No exponer a temperaturas superiores a 50°C, proteger de la luz solar directa.

No perforar, romper o quemar el cartucho, aun cuando aparentemente esté vacío.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El inhalador está compuesto por un cartucho presurizado de aluminio que contiene una suspensión blanca, sellado con una válvula dosificadora, con un aplicador de color verde de polipropileno y una capucha para la boquilla de color verde claro de polipropileno.

Cada cartucho proporciona 120 pulsaciones, cada pulsación proporciona 25 microgramos de salmeterol (como xinafoato) que corresponde a una dosis emitida de 21 microgramos de salmeterol (como xinafoato).

El medicamento está disponible en cajas que contienen 1, 2, 3, 4 o 5 inhaladores.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales de eliminación.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2014.