

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soltel 25 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida (dosis que sale de la válvula) contiene 25 microgramos de salmeterol (como xinafoato). Esto equivale a una dosis liberada (dosis que sale de la boquilla) de 21 microgramos de salmeterol (como xinafoato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada dosis medida (que sale de la válvula) contiene 1,6 mg/dosis de etanol.

Cada dosis medida (que sale de la válvula) contiene 7 nanogramos/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.

Suspensión homogénea blanca que se presenta en un envase de aluminio provisto de una válvula dosificadora y un aplicador de plástico verde con una tapa guardapolvo de plástico de color verde claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asma

Tratamiento adyuvante, sintomático, regular, de la obstrucción reversible de las vías respiratorias en pacientes adultos y adolescentes con asma, incluidos aquellos con asma nocturna, insuficientemente controlados con corticoesteroides inhalados según las recomendaciones vigentes de tratamiento.

Prevención del asma inducida por el esfuerzo.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Tratamiento de pacientes adultos con EPOC.

4.2. Posología y forma de administración

Soltel 25 microgramos está indicado solamente en adultos de 18 años o mayores y en adolescentes de 13 a 17 años.

Soltel 25 microgramos está contraindicado en niños de 12 años o menores.

Vía inhalatoria.

Soltel 25 microgramos se debe utilizar regularmente. Los beneficios completos del tratamiento serán evidentes tras la administración de varias dosis del medicamento. Dado que se pueden producir reacciones adversas asociadas a una administración excesiva con esta clase de medicamentos, la dosis o la frecuencia de administración solo se deben aumentar por recomendación médica.

Dosis recomendadas:

Asma

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años:

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

En el caso de pacientes asmáticos con una obstrucción de las vías respiratorias más grave, puede ser beneficioso administrar hasta cuatro inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol dos veces al día.

Niños de 12 años o menos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Soltel 25 microgramos en niños. No se dispone de datos. Por tanto, no se recomienda el uso de Soltel 25 microgramos en niños de 12 años o menos.

EPOC

Pacientes de 18 años y mayores:

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

Niños y adolescentes menores de 18 años:

No hay ninguna indicación precisa sobre el uso de Soltel 25 microgramos en niños de 12 años y menores o en adolescentes de 13 a 17 años cuando se prescribe Soltel 25 mcg para tratar la EPOC.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre el uso de salmeterol en pacientes con insuficiencia hepática.

INSTRUCCIONES DE USO:

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

Durante la inhalación, es preferible que el paciente esté sentado o de pie. Este inhalador se ha diseñado para ser utilizado en posición vertical.

1. Los pacientes deben quitar el protector de la boquilla apretando suavemente por los lados.
2. Los pacientes deben comprobar que no haya partículas extrañas por dentro ni por fuera del inhalador, incluida la boquilla.
3. Los pacientes deben agitar bien el inhalador para asegurarse de que se elimina cualquier partícula extraña y que el contenido del inhalador se mezcla homogéneamente. Antes de utilizar el inhalador por primera vez, los pacientes deben liberar dos inhalaciones al aire para asegurarse de que funciona correctamente. Si el inhalador se ha limpiado o no se ha utilizado durante una semana o más, los pacientes deben liberar una inhalación al aire para asegurarse de que funciona correctamente.
4. En posición sentada o de pie, los pacientes deben sujetar verticalmente el inhalador entre los dedos índice y pulgar, poniendo el pulgar en la base, por debajo de la boquilla.
5. Los pacientes deben expulsar tanto aire como les sea posible 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.
6. Justo después de empezar a tomar aire por la boca, los pacientes deben apretar la parte superior del inhalador para liberar una dosis de salmeterol, y seguir tomando aire profunda y constantemente.
7. Mientras aguantan la respiración, los pacientes deben sacar el inhalador de su boca y quitar el dedo colocado en la parte superior del inhalador. Deben seguir aguantando la respiración tanto tiempo como les sea posible.
8. Si los pacientes necesitan otra inhalación, deben mantener el inhalador en posición vertical y esperar unos treinta segundos antes de repetir los pasos 4 a 7.
9. Después de utilizarlo, los pacientes deben volver a colocar el protector de la boquilla para evitar que entre polvo y pelusa.

El protector de la boquilla se vuelve a colocar empujando firmemente y encajando la tapa en su posición.

Importante

Los pacientes no deben tener prisa a la hora de realizar los pasos 5, 6 y 7. Es importante que inicien la respiración lo más lentamente posible justo antes de pulsar el inhalador.

Los pacientes deben practicar delante del espejo las primeras veces. Si observan una especie de “neblina” saliendo de la superior del inhalador o de la comisura de los labios deben repetir el procedimiento desde el paso 4.

A las personas que tengan poca fuerza en las manos puede resultarles más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Para ello, deberán colocar los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y los dos pulgares en la base, por debajo de la boquilla.

Soltel 25 microgramos se debe utilizar con una cámara de inhalación Volumatic® en aquellos pacientes a los que les resulte difícil sincronizar el manejo del inhalador con la inspiración, como suele ocurrir con las personas de edad avanzada.

Se debe instruir debidamente a los pacientes sobre el correcto uso y cuidado del inhalador y de la cámara de inhalación, así como comprobar periódicamente la idoneidad de su técnica inhalatoria para garantizar un óptimo suministro del medicamento inhalado a los pulmones.

Los pacientes deben consultar las instrucciones de uso proporcionadas con la cámara de inhalación Volumatic® si desean obtener más información relativa al cuidado y el uso correcto de la cámara de inhalación.

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

Limpieza del inhalador

Se debe limpiar el inhalador una vez por semana como mínimo, para ello:

1. Quite el protector de la boquilla.
2. **No se debe sacar el cartucho metálico de la carcasa de plástico.**
3. Limpie el interior y exterior de la boquilla y de la carcasa de plástico con un paño seco o un pañuelo de papel.
4. Libere una inhalación al aire antes del siguiente uso.
5. Vuelva a colocar el protector de la boquilla.

LOS PACIENTES NO DEBEN SUMERGIR EL CARTUCHO METÁLICO EN EL AGUA.

4.3. Contraindicaciones

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

Soltel contiene lecitina y está contraindicado en pacientes alérgicos a los cacahuets o a la soja.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado y la respuesta del paciente se debe controlar clínicamente y mediante pruebas funcionales respiratorias.

Salmeterol no se debe usar (y no es suficiente) como tratamiento inicial para el asma.

Salmeterol no sustituye a los corticoesteroides orales o inhalados utilizados para tratar el asma. Se utiliza como tratamiento complementario. Se debe advertir a los pacientes asmáticos que no interrumpan ni reduzcan el tratamiento corticoesteroideo sin antes hablar con su médico, incluso si se sienten mejor con salmeterol.

Salmeterol no se debe utilizar para tratar los síntomas del asma aguda, para ello se necesitará un broncodilatador inhalado de inicio rápido y de corta duración. Se debe indicar a los pacientes que tengan a mano su inhalador en todo momento por si necesitan aliviar los síntomas agudos del asma.

Un uso más frecuente de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas de asma indica un deterioro del control del asma. Se debe indicar al paciente que acuda al médico si el tratamiento con broncodilatadores de corta duración es cada vez menos eficaz o si se necesitan más inhalaciones de lo habitual. En este caso, se debe evaluar al paciente y considerar la necesidad de aumentar el tratamiento antiinflamatorio (p. ej., dosis más altas de corticoesteroides orales o un ciclo de corticoesteroides orales).

Aunque salmeterol se puede administrar como tratamiento adyuvante cuando los corticoesteroides inhalados no proporcionan un control adecuado de los síntomas del asma, los pacientes no deben iniciar el tratamiento con salmeterol durante una exacerbación del asma aguda grave, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con salmeterol se pueden producir exacerbaciones y acontecimientos adversos graves asociados al asma. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin controlarse o empeoran tras el inicio del tratamiento con salmeterol.

Un empeoramiento repentino y progresivo del control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que se debe hacer una evaluación médica urgente. Se debe considerar aumentar el tratamiento con corticoesteroides. En estos casos, se recomienda monitorizar el flujo máximo diariamente. Para el tratamiento de mantenimiento del asma se debe administrar salmeterol junto con corticoesteroides orales o inhalados. Los broncodilatadores de larga duración no deben ser el único ni 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 reducción gradual de la dosis de salmeterol. Es importante examinar periódicamente a los pacientes a los que se les está reduciendo la dosis. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz de salmeterol.

Las exacerbaciones graves del asma se deben tratar de la forma habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y se debe de tratar de inmediato. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con salmeterol, valorar el estado del paciente y, si fuese necesario, instaurar un tratamiento alternativo.

Reacciones adversas farmacológicas

Se han notificado reacciones adversas farmacológicas del tratamiento con agonistas β_2 como, por ejemplo, temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorias y disminuyen con el tratamiento habitual.

Efectos cardiovasculares

Ocasionalmente se pueden observar efectos cardiovasculares como, por ejemplo, aumento de la tensión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca con el uso de simpaticomiméticos, especialmente con dosis más altas que las dosis terapéuticas. Por este motivo, salmeterol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

Tirotoxicosis

Salmeterol se debe administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis.

Niveles de glucosa en sangre

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

Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Se deberá tener especial cuidado con el asma aguda grave, puesto que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia o el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, los corticoesteroides y los diuréticos. En estos casos, se deben controlar los niveles de potasio sérico.

Reacciones relacionadas con el sistema respiratorio

Los datos obtenidos de un extenso ensayo clínico (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART) indicaron que los pacientes afroamericanos presentaban un mayor riesgo de padecer reacciones graves relacionadas con el sistema respiratorio o muerte por utilizar salmeterol en comparación con placebo (ver sección 5.1). Se desconoce si esto se debió a factores farmacogenéticos o a factores de otra índole. Por tanto, se debe pedir a los pacientes de ascendencia africana o afrocaribeña que continúen el tratamiento, pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin controlarse o empeoran durante el tratamiento con salmeterol.

Ketoconazol

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

Técnica inhalatoria

Se debe instruir a los pacientes sobre el uso correcto del inhalador y se debe comprobar la idoneidad de su técnica inhalatoria para garantizar que el medicamento inhalado llegue correctamente a los pulmones.

Cámara de inhalación Volumatic

Como la absorción sistémica de salmeterol se realiza principalmente en los pulmones, el uso de una cámara de inhalación con un inhalador de dosis medida puede modificar la cantidad de medicamento que llega a los pulmones. Cabe señalar que esto podría producir un posible aumento del riesgo de padecer efectos adversos sistémicos, por lo que se podría necesitar un ajuste de la dosis. No se dispone de muchos datos sobre el aumento de la cantidad de medicamento que llega a los pulmones con Soltel cuando se utiliza la cámara de inhalación Volumatic. Sin embargo, un estudio farmacocinético de dosis única, el estudio PRC/CRD/02/10 (con cámaras de inhalación nuevas lavadas con una solución detergente, secadas por goteo y purgadas antes de su uso) ha demostrado que la exposición sistémica a salmeterol se puede casi duplicar cuando la cámara de inhalación Volumatic se utiliza con Soltel, en comparación con su uso sin la cámara de inhalación. Este estudio farmacocinético se ha llevado a cabo comparando Soltel 25 microgramos y otro salmeterol comercializado en forma de inhalador presurizado de dosis medida sin 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.

Excipiente

El medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (menos de 100 mg por dosis).

Soltel contiene lecitina de soja. Si un paciente es hipersensible a la soja, no se debe utilizar Soltel (ver sección 4.3).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de salmeterol. Se debe evitar el uso de los bloqueantes β selectivos y no selectivos, a menos que existan razones que obliguen a ello.

El tratamiento con agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Se deberá tener especial cuidado con el asma aguda grave, puesto que este efecto puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticoesteroides y diuréticos.

Inhibidores potentes del 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 produjo un aumento significativo de la exposición plasmática a salmeterol (1,4 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y 15 veces el AUC). Esto puede producir un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p. ej., prolongación del intervalo QTc y palpitations) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solos (ver sección 4.4).

No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la tensión arterial, la frecuencia cardíaca ni 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 adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo de interacción similar con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inhibidores moderados del 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 produjo un aumento pequeño, aunque no estadísticamente significativo, de la exposición a salmeterol (1,4 veces la $C_{máx}$ 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

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (resultados entre 300-1000 embarazos) que indican que salmeterol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

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

Como medida de precaución, 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 lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con salmeterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos. Sin embargo, los estudios en animales no mostraron efectos de salmeterol sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo con el perfil farmacodinámico de salmeterol y los efectos adversos notificados, la influencia de salmeterol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema y su 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de los datos de los ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia con el placebo. Las reacciones adversas muy raras proceden generalmente de los datos notificados de forma espontánea durante la poscomercialización.

Las siguientes frecuencias se estiman a partir de la dosis estándar de 50 microgramos dos veces al día. También se han tenido en cuenta las frecuencias con la dosis más alta de 100 microgramos dos veces al día, cuando ha procedido.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Exantema (prurito y enrojecimiento)	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas (incluido edema y angioedema, broncoespasmo y choque anafiláctico)	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Raras
	Hiper glucemia	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Poco frecuentes
	Insomnio	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (ver sección 4.4.)	Frecuentes
	Temblor (ver sección 4.4)	Frecuentes
	Mareos	Raras
Trastornos cardiacos	Palpitaciones (ver sección 4.4)	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluida fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación bucofaríngea Broncoespasmo paradójico (ver sección 4.4)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Artralgia	Muy raras

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico no específico	Muy raras
---	------------------------------	-----------

Se han notificado reacciones adversas farmacológicas del tratamiento con agonistas β_2 como, por ejemplo, temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorias y disminuyen con el tratamiento habitual. El temblor y la taquicardia ocurren más frecuentemente cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos dos veces al día.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, se puede producir broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y se debe de tratar de inmediato. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con salmeterol, valorar el estado del paciente y, si fuese necesario, instaurar un tratamiento alternativo.

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: <https://www.notificaram.es>

A continuación se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema y su 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de los datos de los ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia con el placebo. Las reacciones adversas muy raras proceden generalmente de los datos notificados de forma espontánea durante la poscomercialización.

Las siguientes frecuencias se estiman a partir de la dosis estándar de 50 microgramos dos veces al día. También se han tenido en cuenta las frecuencias con la dosis más alta de 100 microgramos dos veces al día, cuando ha procedido.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Exantema (prurito y enrojecimiento)	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas (incluido edema y angioedema, broncoespasmo y choque anafiláctico)	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Raras
	Hiper glucemia	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Poco frecuentes

	Insomnio	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (ver sección 4.4.) Temblor (ver sección 4.4)	Frecuentes Frecuentes
	Mareos	Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones (ver sección 4.4)	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluida fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación bucofaríngea Broncoespasmo paradójico (ver sección 4.4)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Artralgia	Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico no específico	Muy raras

Se han notificado reacciones adversas farmacológicas del tratamiento con agonistas β_2 como, por ejemplo, temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorias y disminuyen con el tratamiento habitual. El temblor y la taquicardia ocurren más frecuentemente cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos dos veces al día.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, se puede producir broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y se debe de tratar de inmediato. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con salmeterol, valorar el estado del paciente y, si fuese necesario, instaurar un tratamiento alternativo.

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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Los síntomas y signos de una sobredosis de salmeterol son mareos, aumento de la tensión arterial sistólica, temblor, cefalea y taquicardia.

Tratamiento

Se puede producir también hipopotasemia y, por tanto, se deben controlar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la reposición de potasio.

Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir el tratamiento de soporte necesario y un seguimiento apropiado. Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Estas propiedades farmacológicas de salmeterol confieren una protección más eficaz frente a la broncoconstricción inducida por histamina y produce una broncodilatación más prolongada que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas de los agonistas β_2 convencionales de corta duración. En los seres humanos, salmeterol inhibe la respuesta al alérgeno inhalado, tanto en la fase inmediata como en la tardía, persistiendo esta 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, aunque su importancia clínica completa todavía no está clara. El mecanismo es distinto del efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides, los cuales no se deben dejar de administrar ni reducir cuando se prescriba salmeterol.

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

Ensayos clínicos para el tratamiento del asma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

El estudio SMART es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos, de 28 semanas de duración realizado en EE. UU., en el que se trataron aleatoriamente 13 176 pacientes con salmeterol (50 microgramos dos veces al día) y 13 179 pacientes con placebo, además de recibir su tratamiento habitual para el asma. Se incluyeron pacientes que tenían ≥ 12 años, asma y que en ese momento estaban tomando medicamentos para el asma (pero no un agonista β_2 de larga duración). Se registró el uso basal de corticoesteroides inhalados 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 total de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida.

Hallazgos principales del estudio SMART: criterio de eficacia primario

Grupo de pacientes	Número de acontecimientos del criterio principal de valoración/número de pacientes		Riesgo relativo (intervalos de confianza del 95 %)
	salmeterol	placebo	
Todos los pacientes	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacientes que utilizan corticoesteroides inhalados	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacientes que no utilizan corticoesteroides inhalados	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Pacientes afroamericanos	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95 %)

Hallazgos principales del estudio SMART en función del uso inicial de corticoesteroides inhalados: criterios de eficacia secundarios

	Número de acontecimientos de los criterios de valoración secundarios/número de pacientes		Riesgo relativo (intervalos de confianza del 95 %)
	salmeterol	placebo	
Muerte relacionada con problemas respiratorios			
Pacientes que utilizan corticoesteroides inhalados	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacientes que no utilizan corticoesteroides inhalados	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Combinación de muertes relacionadas con el asma o acontecimientos potencialmente mortales			
Pacientes que utilizan corticoesteroides inhalados	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacientes que no utilizan corticoesteroides inhalados	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Muerte relacionada con el asma			
Pacientes que utilizan corticoesteroides inhalados	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacientes que no utilizan corticoesteroides inhalados	9/7049	0/7041	*

(* = no se puede calcular porque no hay acontecimientos en el grupo tratado con placebo. El riesgo en negrita es estadísticamente significativo a un IC del 95 %. Los criterios de eficacia secundarios recogidos en la tabla son estadísticamente significativos en toda la población). Los criterios de eficacia secundarios combinados de la mortalidad por cualquier causa o los acontecimientos potencialmente mortales, la mortalidad por cualquier causa o la hospitalización por cualquier causa no alcanzaron significación estadística en toda la población.

Ensayos clínicos para el tratamiento de la EPOC

Estudio TORCH

TORCH era un estudio de 3 años de duración que analizaba 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 la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con un FEV₁ inicial (antes del broncodilatador) <60 % del límite previsto fueron aleatorizados al tratamiento con doble enmascaramiento. Durante el estudio, a los pacientes se les permitió el tratamiento habitual para la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de larga duración y corticoesteroides sistémicos de largo plazo. Se determinó la supervivencia a los 3 años de todos los pacientes, con independencia de la posible retirada del medicamento del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción de la mortalidad por cualquier causa a los 3 años para SFP frente a placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	SFP 50/500 N=1533
Mortalidad por cualquier causa a los 3 años				
Número de muertes (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Cociente de riesgos frente a placebo (IC) valor p	N.P.	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Cociente de riesgos de SFP 50/500 frente a componentes (IC) valor p	N.P.	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N.P.
1. Valor p no significativo tras el ajuste para 2 análisis intermedios en la comparación de la valoración primaria de eficacia mediante un análisis del orden logarítmico estratificado por la condición de fumador.				

Se observó una tendencia de mejora de la supervivencia en los pacientes tratados con SFP en comparación con placebo durante 3 años; no obstante, no se logró un nivel p estadísticamente significativo $\leq 0,05$.

El porcentaje de pacientes que murieron al cabo de 3 años debido a causas relacionadas con la EPOC fue del 6,0 % para 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 del 95 %: 19 % a 31 %; $p < 0,001$) en comparación con placebo, del 12 % en comparación con salmeterol (IC del 95 %: 5 % a 19 %, $p = 0,002$) y del 9 % en comparación con FP (IC del 95 %: 1 % a 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol y FP redujeron significativamente la media de exacerbaciones en comparación con placebo en un 15 % (IC del 95 %: 7 % a 22 %, $p < 0,001$) y un 18 % (IC del 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, por sus siglas en inglés) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con placebo. La mejora media a los tres años para SFP fue de -3,1 unidades frente a placebo (IC del 95 %: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), de -2,2 unidades frente a salmeterol ($p < 0,001$) y de -1,2 unidades frente a FP ($p = 0,017$). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada a los 3 años de padecer neumonía, notificada como un acontecimiento adverso, fue del 12,3 % para placebo, 13,3 % para salmeterol, 18,3 % para FP y 19,6 % para SFP (cociente de riesgos para SFP frente a placebo: 1,64, IC del 95 %: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No se observó ningún aumento de las muertes asociadas a la neumonía; el número de muertes durante el tratamiento atribuidas a la neumonía fue de 7 para 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 % con placebo, 5,1 % con salmeterol, 5,4 % con FP y 6,3 % con SFP; cociente de riesgos para SFP frente a placebo: 1,22, IC del 95 %: 0,87 a 1,72; $p = 0,248$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Salmeterol actúa localmente en el pulmón y ciertos estudios previos han sugerido que los niveles plasmáticos no son necesariamente indicativos del efecto terapéutico. Asimismo, no se dispone de muchos datos sobre la farmacocinética de salmeterol por la dificultad técnica que entraña determinar la cantidad de principio activo en el plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas (aproximadamente 200 picogramos/ml o menos) alcanzadas tras la inhalación de la dosis a dosis terapéuticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los únicos hallazgos en estudios realizados en animales con importancia para el uso clínico fueron los efectos asociados a la exagerada actividad farmacológica.

Los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con salmeterol xinafoato no mostraron efectos en ratas. En conejos, la toxicidad embriofetal típica de los agonistas β_2 (fisura palatina, apertura precoz de los párpados, 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, de acuerdo con la comparación de las áreas bajo la curva).

Salmeterol xinafoato dio negativo en una serie de estudios estándar de genotoxicidad.

Se ha observado que el propulsor sin 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 una amplia variedad 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)
Propulsor: norflurano (HFA 134a)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 20° C.

No congelar.

El cartucho contiene un líquido a presión. No exponer a temperaturas superiores a 50° C. No perforar, romper o quemar, aun cuando aparentemente esté vacío.

Al igual que con la mayoría de medicamentos inhalados en cartuchos presurizados, el efecto terapéutico del medicamento puede disminuir cuando el cartucho está frío.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cartucho presurizado de aluminio que contiene una suspensión blanca, sellado con una válvula dosificadora, con un aplicador de de polipropileno verde y una tapa guardapolvo de polipropileno de color verde claro.

Cada cartucho contiene 120 inhalaciones medidas.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 58-60,
Box-19, 2018, Amberes, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Fecha de aprobación de la variación.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).