

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aerivio Spiromax 50 microgramos/500 microgramos polvo para inhalación

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida contiene 50 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 500 microgramos de propionato de fluticasona.

Cada dosis suministrada (la dosis procedente del aplicador bucal) contiene 45 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 465 microgramos de propionato de fluticasona.

### Excipiente(s) con efecto conocido:

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco.

Inhalador blanco con una cubierta del aplicador bucal semitransparente y de color amarillo.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

El uso de Aerivio Spiromax está indicado solamente en adultos a partir de 18 años.

#### Asma

Aerivio Spiromax está indicado para el tratamiento regular de los pacientes con asma grave en los que resulta apropiado el uso de un producto combinado (corticosteroide inhalado y agonista  $\beta_2$  de acción prolongada):

- pacientes que no se controlan adecuadamente con un producto combinado de corticosteroides de menor concentración posológica
- o
- pacientes ya controlados con un corticosteroide inhalado en dosis altas y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Aerivio Spiromax está indicado para el tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC, con un VEF<sub>1</sub> < 60 % del normal predicho (antes del broncodilatador) y antecedentes de múltiples exacerbaciones, que tienen síntomas significativos a pesar de la terapia broncodilatadora regular.

### 4.2 Posología y forma de administración

Aerivio Spiromax está indicado solamente en adultos a partir de 18 años.

El uso de Aerivio Spiromax no está indicado en niños de edad igual o inferior a 12 años ni en adolescentes de 13 a 17 años.

## Posología

### Vía de administración: Vía inhalatoria

Se debe informar a los pacientes de la necesidad de utilizar Aerivio Spiromax a diario para obtener un beneficio óptimo, incluso cuando estén asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico, con el fin de que la concentración posológica del inhalador 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.** Aerivio Spiromax no se encuentra disponible comercialmente en concentraciones posológicas menores de 50/500 microgramos. Cuando resulte apropiado reducir la dosis a una concentración posológica más baja no disponible para Aerivio Spiromax, es necesario cambiar a una combinación de dosis fija alternativa de salmeterol y propionato de fluticasona que contenga una dosis más baja del corticosteroide inhalado.

Se debe administrar a los pacientes una concentración posológica del inhalador de salmeterol/propionato de fluticasona que contenga la dosis de propionato de fluticasona adecuada para la gravedad de su enfermedad. El uso de Aerivio Spiromax solo es apropiado para el tratamiento de los pacientes con asma grave. Si un paciente concreto necesita dosis fuera de la pauta recomendada, se deben prescribir dosis adecuadas de un agonista  $\beta_2$  y/o un corticosteroide.

#### *Dosis recomendadas:*

##### *Asma*

Adultos a partir de 18 años.

Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 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 dosis fija alternativa de salmeterol y propionato de fluticasona que contenga una dosis más baja del corticosteroide inhalado y, en última instancia, a un corticosteroide inhalado solo. Es importante revisar periódicamente a los pacientes a medida que se rebaja el tratamiento.

No se ha constatado un beneficio claro en comparación con el propionato de fluticasona inhalado solo cuando este se utiliza como terapia de mantenimiento inicial en ausencia de uno o dos criterios de gravedad. En general, los corticosteroides inhalados siguen constituyendo el tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes.

Aerivio Spiromax solo es para el tratamiento de los pacientes con asma grave. No se debe utilizar para el tratamiento de los pacientes con asma leve o moderada ni para el inicio del tratamiento en los pacientes con asma grave, a menos que se haya establecido con anterioridad la necesidad de una dosis tan alta del corticosteroide junto con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada.

Aerivio Spiromax no está concebido para el tratamiento del asma cuando se requiere por primera vez una combinación de dosis fija de salmeterol y propionato de fluticasona. Los pacientes deben comenzar el tratamiento con una combinación de dosis fija que contenga una dosis más baja del componente corticosteroide, y a continuación aumentar paulatinamente la dosis del corticosteroide hasta lograr el control del asma. Una vez logrado el control del asma, se debe revisar periódicamente a los pacientes y reducir paulatinamente la dosis del corticosteroide inhalado tal como resulte apropiado para mantener el control de la enfermedad.

Se recomienda establecer la pauta de administración apropiada del corticosteroide inhalado antes de usar cualquier combinación de dosis fija en los pacientes con asma grave.

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de Aerivio Spiromax en niños de edad igual o inferior a 12 años ni en adolescentes de 13 a 17 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aerivio Spiromax en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

#### EPOC

Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

#### Grupos de poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal.

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

#### Forma de administración/Instrucciones de uso

El dispositivo Spiromax 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. Se constató que los pacientes con asma grave y EPOC eran capaces de generar una velocidad de flujo inspiratorio suficiente cuando realizaban una inspiración forzada a través del dispositivo Spiromax capaz de llevar la dosis terapéutica requerida a los pulmones (ver también sección 5.1 – cinco últimos párrafos).

#### Entrenamiento requerido

Aerivio Spiromax 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 Aerivio Spiromax 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 forzar la inhalación para asegurar la dosis óptima.

El uso de Aerivio Spiromax consta de tres sencillos pasos: abrir, inhalar y cerrar, que se describen a continuación.

**Abrir:** Sostenga el Spiromax 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 un chasquido.

**Inhalar:** Exhale suavemente (en la medida en la que le resulte cómodo). No respire a través del inhalador. Coloque el aplicador bucal entre los dientes con los labios cerrados a su alrededor; no muerda el aplicador bucal del inhalador. Realice una inspiración **forzada** y profunda a través del aplicador bucal. Retire el dispositivo Spiromax 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 Spiromax cuando estén preparando el paso "Inhalar". 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 Aerivio Spiromax debido a la lactosa utilizada como excipiente.

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Asma

Aerivio Spiromax solo se debe usar en pacientes con asma grave. 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 su inhalador disponible en todo momento con el fin de utilizarlo para el alivio de una crisis aguda de asma.

No se debe iniciar el tratamiento con Aerivio Spiromax durante una exacerbación ni en los pacientes con empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Aerivio Spiromax, 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 de Aerivio Spiromax.

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.

Una vez controlados los síntomas del asma, se debe considerar una reducción gradual de la dosis del corticosteroide inhalado, por lo que es necesario cambiar a una combinación de dosis fija alternativa de salmeterol y propionato de fluticasona que contenga una dosis más baja del corticosteroide inhalado. Es importante revisar periódicamente a los pacientes a medida que se rebaja el tratamiento. Se debe utilizar la dosis más baja de corticosteroide inhalado.

#### EPOC

En los pacientes con EPOC que presentan exacerbaciones, normalmente está indicado el tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar que acudan al médico si los síntomas empeoran con Aerivio Spiromax.

#### Suspensión de la terapia

El tratamiento con Aerivio Spiromax no se debe suspender de forma brusca en los pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación. El tratamiento se debe reducir paulatinamente bajo supervisión médica. En los pacientes con EPOC, la suspensión del tratamiento también se puede asociar con una descompensación sintomática y lo debe supervisar un médico.

#### Precaución con enfermedades especiales

Aerivio Spiromax 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.

En raras ocasiones, Aerivio Spiromax puede causar arritmias cardíacas como, p. ej., taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, así como una reducción transitoria leve del potasio sérico con dosis terapéuticas elevadas. Aerivio Spiromax se debe utilizar con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares graves o anomalías del ritmo cardíaco y en los pacientes con diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipopotasemia no corregida o en los pacientes propensos a presentar niveles séricos bajos de potasio.

Se han notificado casos muy raros 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.

#### Broncoespasmo paradójico

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 tratar sin demora. Se debe interrumpir de inmediato la administración de Aerivio Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario.

#### Agonistas de los receptores adrenérgicos $\beta_2$

Se han notificado los efectos farmacológicos del tratamiento con agonistas  $\beta_2$ , 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

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

#### 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 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 de presentación 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 cobertura corticosteroidea sistémica adicional durante los periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios del tratamiento 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 de su función adrenocortical. Los pacientes que han precisado tratamiento corticosteroideo 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 palpitaciones). 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).

### Infecciones de las vías respiratorias

En el estudio TORCH, se notificó un número aumentado de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) en los pacientes con EPOC tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día en comparación con el placebo, al igual que en los estudios SCO40043 y SCO100250 de comparación entre una dosis más baja de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día, (dosis no aprobada para la EPOC) con solamente salmeterol 50 microgramos dos veces al día (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se observó una incidencia similar de neumonía en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona en todos los estudios. En el estudio TORCH, los pacientes de mayor edad, los pacientes con un índice de masa corporal más bajo ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) y los pacientes con enfermedad muy grave ( $\text{VEF}_1 < 30 \%$  del predicho) presentaron el riesgo más elevado de desarrollar neumonía independientemente del tratamiento.

Los médicos deben permanecer atentos al posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en los pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones y las exacerbaciones a menudo se solapan. Si un paciente con EPOC grave ha sufrido una neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con Aerivio Spiromax.

### Neumonía en los pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento de la incidencia de los casos de neumonía, incluidos los que precisan hospitalización, en los pacientes con EPOC tratados con corticosteroides inhalados. Hay algunos datos a favor de un aumento del riesgo de neumonía a medida que se incrementa la dosis de esteroides, pero esto no se ha demostrado de forma concluyente en todos los estudios.

No hay datos clínicos concluyentes a favor de diferencias intraclase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los productos con corticosteroides inhalados.

Los médicos deben permanecer atentos al posible desarrollo de neumonía en los pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC. Si un paciente con EPOC grave ha sufrido una neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con Aerivio Spiromax.

Entre los factores de riesgo de neumonía en los pacientes con EPOC se encuentran tabaquismo activo, edad más avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

### Poblaciones étnicas

Los datos de un ensayo clínico de gran tamaño (SMART: *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*) sugirieron que los pacientes afroamericanos presentaban un riesgo aumentado de efectos graves de tipo respiratorio y de muerte con el uso de salmeterol en comparación con el placebo (ver sección 5.1). Se desconoce si esto es de origen farmacogenético o se debe a otros factores. Por lo tanto, se debe indicar a los pacientes de ascendencia negra africana o afrocaribeña que continúen con el tratamiento, pero que acudan al médico si sus síntomas de asma siguen sin controlarse o empeoran durante el uso de Aerivio Spiromax.

### Población pediátrica

El uso de Aerivio Spiromax no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 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. Tanto la ronquera como la incidencia de la candidiasis de boca y garganta se pueden reducir enjuagando la boca con agua y escupiéndola y/o lavándose los dientes después de usar el medicamento. La candidiasis sintomática de boca y garganta se puede tratar con terapia antifúngica tópica mientras se prosigue el tratamiento con Aerivio Spiromax.

#### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia grave a la lactosa deberían utilizar este medicamento con precaución y aquellos con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp 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 aquellas personas con hipersensibilidad o alergia a las proteínas de la leche.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del salmeterol. Se deben evitar los  $\beta$ -bloqueantes tanto selectivos como no selectivos, a menos que existan motivos apremiantes para utilizarlos. El tratamiento con agonistas  $\beta_2$  puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave. 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.

El uso concomitante de otros medicamentos que contienen  $\beta$ -adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

#### 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 palpaciones) 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 adversos sistémicos al 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) 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 efectos adversos glucocorticoideos sistémicos.

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 evitar, si es posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos de entre 300-1.000 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  $\beta_2$  y glucocorticosteroides (ver sección 5.3)

Solo se debe considerar la administración de Aerivio Spiromax a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja de propionato de fluticasona necesaria para mantener un adecuado control del asma en el tratamiento de las mujeres embarazadas.

### 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/lactantes alimentados con leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Aerivio Spiromax tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Dado que Aerivio Spiromax 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 existe una incidencia de efectos adversos adicionales tras la administración concomitante de ambos principios activos.

Las reacciones adversas que se han asociado al salmeterol/propionato de fluticasona se indican a continuación, organizadas por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se derivaron de los datos de los ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia en el placebo.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis de la boca y la garganta	Frecuente
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuente <sup>1,3,5</sup>
	Bronquitis	Frecuente <sup>1,3</sup>
	Candidiasis esofágica	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutáneas	Poco frecuente
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Rara
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuente
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Rara
Reacciones anafilácticas, incluido choque anafiláctico	Rara	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea	Rara <sup>4</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hiperglucemia	Frecuente <sup>3</sup> Poco frecuente <sup>4</sup>
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Trastornos del sueño Cambios conductuales, incluidas hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Poco frecuente Poco frecuente Rara No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuente <sup>1</sup> Poco frecuente
Trastornos oculares	Cataratas Glaucoma Visión borrosa (ver también sección 4.4)	Poco frecuente Rara <sup>4</sup> No conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardiacas (incluidas taquicardia supraventricular y extrasístoles). Fibrilación auricular Angina de pecho	Poco frecuente Poco frecuente Rara Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Iritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuente <sup>2,3</sup> Frecuente Frecuente Frecuente <sup>1,3</sup> Rara <sup>4</sup>
Trastornos de la piel y del tejido	Contusiones	Frecuente <sup>1,3</sup>

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
subcutáneo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente
	Fracturas traumáticas	Frecuente <sup>1,3</sup>
	Artralgias	Frecuente
	Mialgias	Frecuente

1. Notificado frecuentemente con el placebo
2. Notificado muy frecuentemente con el placebo
3. Notificado durante 3 años en un estudio sobre EPOC
4. Ver sección 4.4
5. Ver sección 5.1

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado los efectos farmacológicos del tratamiento con agonistas  $\beta_2$ , como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorios y a disminuir con el tratamiento periódico.

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 tratar sin demora. Se debe interrumpir de inmediato la administración de Aerivio Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario.

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. 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 Aerivio Spiromax.

#### Población pediátrica

El uso de Aerivio Spiromax no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2). Entre los posibles efectos sistémicos en este grupo de edad se encuentran síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal y retraso del crecimiento en niños y adolescentes (ver sección 4.4). Los niños también pueden presentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios conductuales, incluidas hiperactividad e irritabilidad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis de Aerivio 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 Aerivio Spiromax debido a una

sobredosis del componente  $\beta$ -agonista del medicamento, se debe considerar la administración de tratamiento sustitutivo esteroideo apropiado. 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 Aerivio Spiromax 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

Aerivio 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.

#### *Salmeterol:*

El salmeterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada (12 horas) con una cadena lateral larga que se une al exosítio del receptor.

El salmeterol genera una duración más prolongada de la broncodilatación, de al menos 12 horas, que los agonistas  $\beta_2$  de acción corta convencionales en las dosis recomendadas.

#### *Propionato de fluticasona:*

El propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria en las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones, que provoca una disminución de los síntomas y las exacerbaciones del asma, con menos efectos adversos que los corticosteroides administrados por vía sistémica.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los estudios que se describen a continuación (GOAL, TORCH y SMART) se efectuaron con esta misma combinación de dosis fija, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona, pero en ellos se investigó un producto previamente autorizado; los estudios descritos no se efectuaron con Aerivio Spiromax.

#### *Salmeterol/propionato de fluticasona – Ensayos clínicos sobre asma*

En un estudio de doce meses de duración (GOAL: *Gaining Optimal Asthma Control*) en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, se comparó la seguridad y eficacia de salmeterol/propionato de fluticasona frente a un corticosteroide inhalado (propionato de fluticasona) solo para determinar si los objetivos del tratamiento del asma eran alcanzables. El tratamiento se aumentó escalonadamente cada 12 semanas hasta lograr un **\*\*control total** del asma o alcanzar la dosis más alta del fármaco del estudio. En el estudio GOAL se constató que el número de pacientes que lograban un control del asma era mayor entre los tratados con salmeterol/propionato de fluticasona que entre los tratados con el corticosteroide inhalado (CI) solo y que este control se alcanzaba con una dosis de corticosteroide más baja.

También se logró un *\*buen control* del asma más rápidamente con salmeterol/propionato de fluticasona que con el CI solo. La duración del tratamiento para que el 50 % de los sujetos lograsen una primera semana individual con *buen control* del asma fue de 16 días para el salmeterol/propionato de fluticasona, frente a 37 días en el grupo tratado con el CI solo. En el subgrupo de asmáticos que nunca habían recibido esteroides, el tiempo transcurrido hasta lograr una semana individual con *buen control* del asma fue de 16 días en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona, frente a 23 días en el tratado con el CI.

Los resultados globales del estudio fueron los siguientes:

<b>Porcentaje de pacientes que lograron un *buen control (BC) y un **control total (CT) del asma a lo largo de 12 meses</b>				
<b>Tratamiento previo al estudio</b>	<b>Salmeterol/PF</b>		<b>PF</b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
<b>Ningún CI</b> (agonista beta de acción corta solo)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Dosis bajas de CI</b> ( $\leq 500$ microgramos de dipropionato de beclometasona o equivalente/día)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Dosis medianas de CI</b> ( $> 500$ a 1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona o equivalente/día)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Resultados combinados de los 3 niveles de tratamiento</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Buen control del asma: 2 o menos días con una puntuación de los síntomas mayor de 1 (puntuación de los síntomas 1 definida como “síntomas durante un corto periodo de tiempo a lo largo del día”), uso de agonistas beta de acción corta durante 2 o menos días y en 4 o menos ocasiones/semana, flujo espiratorio máximo matutino superior o igual al 80 % del predicho, ausencia de despertares nocturnos, ausencia de exacerbaciones y ausencia de efectos adversos causantes de un cambio de tratamiento

\*\*Control total del asma: ausencia de síntomas, ausencia de uso de agonistas beta de acción corta, flujo espiratorio máximo matutino superior o igual al 80 % del predicho, ausencia de despertares nocturnos, ausencia de exacerbaciones y ausencia de efectos adversos causantes de un cambio de tratamiento

Los resultados de este estudio sugieren que el salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 microgramos dos veces al día se puede considerar como tratamiento de mantenimiento inicial en los pacientes con asma persistente moderada en los que se estime esencial un rápido control del asma (ver sección 4.2).

En un estudio aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos en 318 pacientes  $\geq 18$  años de edad con asma persistente, se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad de la administración de dos inhalaciones dos veces al día (dosis doble) de salmeterol/propionato de fluticasona durante dos semanas. El estudio mostró que aumentar al doble las inhalaciones de cada concentración posológica de salmeterol/propionato de fluticasona durante un máximo de 14 días provocaba un pequeño aumento de los efectos adversos del agonista  $\beta$  (temblor: 1 paciente [1 %] frente a 0, palpitaciones: 6 [3 %] frente a 1 [ $< 1$  %], calambres musculares: 6 [3 %] frente a 1 [ $< 1$  %]) y una incidencia similar efectos adversos del corticosteroide inhalado (p. ej., candidiasis oral: 6 [6 %] frente a 16 [8 %], ronquera: 2 [2 %] frente a 4 [2 %]), en comparación con una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de los efectos adversos del agonista  $\beta$  se debe tener en cuenta si el médico considera incrementar al doble la dosis de salmeterol/propionato de fluticasona en los pacientes adultos que precisen tratamiento adicional a corto plazo (durante un máximo de 14 días) con corticosteroides inhalados.

#### *Salmeterol/propionato de fluticasona – Ensayos clínicos sobre EPOC*

TORCH fue un ensayo de 3 años de duración para evaluar el efecto del tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona polvo para inhalación 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol polvo para inhalación 50 microgramos dos veces al día, propionato de fluticasona (PF) polvo para inhalación 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC. Se aleatorizaron, a recibir medicación en régimen de doble ciego, a pacientes con EPOC que presentaban un

VEF<sub>1</sub> basal (antes del broncodilatador) < 60 % del normal predicho. Durante el estudio, se permitió a los pacientes el tratamiento habitual para la EPOC con la excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticosteroides sistémicos a largo plazo. Se determinó el estado de supervivencia a los 3 años en todos los pacientes independientemente de si habían abandonado la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para el salmeterol/propionato de fluticasona *frente al* placebo.

	<b>Placebo</b> N = 1.524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1.521	<b>PF 500</b> N = 1.534	<b>Salmeterol/propionato de fluticasona 50/500</b> 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 %)
Razón de riesgo (Hazard Ratio) <i>frente a</i> placebo (IC) valor de 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 <sup>1</sup>
Razón de riesgo (Hazard Ratio) propionato de fluticasona/salmeterol 500/50 <i>frente a</i> componentes (IC) valor de p	N/P	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/P

1. Valor de p no significativo tras el ajuste para 2 análisis preliminares sobre la comparación principal en cuanto a eficacia en un análisis de rangos logarítmicos estratificado según el estado de tabaquismo

Se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia en los sujetos tratados con salmeterol/propionato de fluticasona que con el placebo a lo largo de 3 años, pero sin alcanzar el nivel de significación estadística  $p \leq 0,05$ .

Los porcentajes de pacientes que fallecieron en el plazo de 3 años debido a causas relacionadas con la EPOC fueron del 6,0 % para el placebo, del 6,1 % para el salmeterol, del 6,9 % para el PF y del 4,7 % para el salmeterol/propionato de fluticasona.

El número medio de exacerbaciones moderadas a graves por año se vio significativamente reducido con el salmeterol/propionato de fluticasona (PF) en comparación con el tratamiento con salmeterol, PF y placebo (tasa media en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona 0,85, frente a 0,97 en el tratado con salmeterol, 0,93 en el tratado con PF y 1,13 en el tratado con placebo). Esto se traduce en una reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas a graves del 25 % (IC del 95 %: 19 % a 31 %;  $p < 0,001$ ) frente al placebo, del 12 % frente al salmeterol (IC del 95 %: 5 % a 19 %,  $p = 0,002$ ) y del 9 % frente al PF (IC del 95 %: 1 % a 16 %,  $p = 0,024$ ). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbación en comparación con el 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, medida mediante el SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*: cuestionario respiratorio de St. George), mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. La mejoría promedio a lo largo de tres años para el salmeterol/propionato de fluticasona fue de -3,1 unidades en comparación con el placebo (IC del 95 %: -4,1 a -2,1;  $p < 0,001$ ), de -2,2 unidades cuando es comparado con el salmeterol ( $p < 0,001$ ) y de -1,2 unidades en cuando se compara con el PF ( $p = 0,017$ ). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada a los 3 años de notificación de neumonía como acontecimientos adverso fue del 12,3 % para el placebo, del 13,3 % para el salmeterol, del 18,3 % para el PF y del 19,6 % para el salmeterol/propionato de fluticasona (razón de riesgo instantáneo para el salmeterol/propionato de fluticasona *frente al* placebo: 1,64, IC del 95 %: 1,33 a 2,01,  $p < 0,001$ ). No se produjo un aumento de las

muerdes relacionadas con neumonía; las muertes que fueron adjudicadas como debidas primariamente a neumonía durante el tratamiento fueron 7 para el placebo, 9 para el salmeterol, 13 para el PF y 8 para el salmeterol/propionato de fluticasona. No hubo una diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1 % para el placebo, 5,1 % para el salmeterol, 5,4 % para el PF y 6,3 % para el salmeterol/propionato de fluticasona; razón de riesgo (Hazard Ratio) para el salmeterol/propionato de fluticasona *frente al* placebo: 1,22, IC del 95 %: 0,87 a 1,72, p=0,248).

Los ensayos clínicos controlados con placebo, a lo largo de 6 y 12 meses, han mostrado que el uso regular de salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramos mejora la función pulmonar y reduce la disnea y el uso de medicación de rescate.

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios replicados aleatorizados, a doble ciego y de grupos paralelos en los que se comparó el efecto del salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de la EPOC en la Unión Europea) con el del salmeterol 50 microgramos dos veces al día sobre la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en sujetos con EPOC que presentaban un VEF<sub>1</sub> inferior al 50 % del predicho y antecedentes de exacerbaciones. Las exacerbaciones moderadas/graves se definieron como un empeoramiento de los síntomas que precisaba tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos o ingreso hospitalario del paciente.

Los ensayos tuvieron un periodo de preinclusión de 4 semanas durante el que todos los sujetos recibieron salmeterol/PF 50/250 en régimen abierto para estandarizar la farmacoterapia de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de la aleatorización a la medicación enmascarada del estudio durante 52 semanas. Los sujetos se aleatorizaron en una proporción 1:1 a salmeterol/PF 50/250 (IdT total n=776) o salmeterol (IdT total n=778). Antes de la preinclusión, los sujetos interrumpieron el uso de las medicaciones previas para la EPOC, excepto los broncodilatadores de acción corta. Durante el periodo de tratamiento, no se permitió el uso concomitante de agonistas inhalados beta 2 de acción prolongada y medicamentos anticolinérgicos, la combinación de salbutamol/bromuro de ipratropio, agonistas beta<sub>2</sub> orales y preparaciones con teofilina. Se permitieron los corticosteroides orales y los antibióticos para el tratamiento agudo de las exacerbaciones de la EPOC con directrices específicas para su uso. Los sujetos utilizaron salbutamol a demanda durante la totalidad de los estudios.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 daba lugar a una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC significativamente más baja que el salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por sujeto por año, respectivamente, razón de tasas de 0,70, IC del 95 %: 0,58 a 0,83, p< 0,001; SCO100250: 1,10 y 1,59 por sujeto por año, respectivamente, razón de tasas de 0,70, IC del 95 %: 0,58 a 0,83, p< 0,001). Los hallazgos para las variables secundarias de la eficacia (tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada/grave, tasa anual de exacerbaciones que precisaron corticosteroides orales y VEF<sub>1</sub> matutino inferior previo a la dosis) favorecían significativamente al salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día con respecto al salmeterol. Los perfiles de acontecimientos adversos fueron similares, con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con el salmeterol. Se notificaron acontecimientos relacionados con neumonías en 55 (7 %) sujetos del grupo tratado con salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día y en 25 (3 %) del grupo tratado con salmeterol. La incidencia aumentada de notificaciones de neumonía con salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de magnitud similar a la incidencia notificada tras el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día en el estudio TORCH.

#### *El ensayo SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)*

El ensayo SMART fue un estudio multicéntrico estadounidense de 28 semanas de duración, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se aleatorizó a 13.176 pacientes a salmeterol (50 microgramos dos veces al día) y a 13.179 pacientes a placebo, como tratamiento añadido a la terapia habitual de los pacientes para el asma. La inscripción de los pacientes se realizaba si su edad era  $\geq$  12 años, tenían asma y utilizaban medicación para la misma en ese momento (pero no un agonista beta de

acción prolongada). Se registró el uso basal de CI a la entrada en el estudio, pero no era necesario durante el mismo. El criterio principal de valoración del ensayo SMART fue el número combinado de muertes de origen respiratorio y de experiencias potencialmente mortales de origen respiratorio.

Hallazgos clave del estudio SMART: criterio principal de valoración

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 usaban esteroides inhalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacientes que no usaban esteroides inhalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Pacientes afroamericanos</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo al nivel del 95 %).

Hallazgos clave del estudio SMART según el uso basal de esteroides inhalados: criterios secundarios de valoración

	Número de acontecimientos de los criterios secundarios de valoración/número de pacientes		Riesgo relativo (intervalos de confianza del 95 %)
	Salmeterol	Placebo	
<b>Muerte de origen respiratorio</b>			
Pacientes que usaban esteroides inhalados	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacientes que no usaban esteroides inhalados	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Muerte de origen asmático o experiencia potencialmente mortal combinadas</b>			
Pacientes que usaban esteroides inhalados	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Pacientes que no usaban esteroides inhalados</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Muerte de origen asmático</b>			
Pacientes que usaban esteroides inhalados	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacientes que no usaban esteroides inhalados	9/7.049	0/7.041	*

(\* = no se pudo calcular por falta de acontecimientos en el grupo tratado con placebo. El riesgo en los números en negrita es estadísticamente significativo al nivel del 95 %. Los criterios secundarios de valoración de la tabla anterior alcanzaron significación estadística en la totalidad de población). Los criterios secundarios de valoración de muerte por todas las causas o experiencia potencialmente mortal combinadas, muerte por todas las causas u hospitalización por todas las causas no alcanzaron significación estadística en la totalidad de la población.

Velocidad de flujo inspiratorio máximo a través del dispositivo Spiromax

Se realizó un estudio cruzado, abierto y aleatorizado en niños y adolescentes con asma (de 4 a 17 años), adultos con asma (de 18 a 45 años), adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (de edad superior a 55 años) y voluntarios sanos (de 18 a 45 años) para evaluar la velocidad de flujo inspiratorio máximo (VFIM) y otros parámetros inhalatorios relacionados tras la inhalación a través de un dispositivo Spiromax (que contenía placebo) en comparación con la inhalación a través de un dispositivo inhalador multidosis de polvo seco ya comercializado (que contenía placebo). En estos grupos de sujetos se evaluó el impacto de un entrenamiento óptimo (es decir, inspiración forzada al realizar la inhalación) en la técnica de inhalación de polvo seco a través del inhalador sobre la velocidad y el volumen de inhalación, junto con una

evaluación de las potenciales diferencias en cuanto a rendimiento inhalatorio en función de los dispositivos utilizados.

Los datos del estudio indicaron que, independientemente de la edad y la gravedad de la enfermedad subyacente, los niños, adolescentes y adultos con asma y los pacientes con EPOC eran capaces de alcanzar unas velocidades de flujo inspiratorio a través del dispositivo Spiromax similares a las generadas con el dispositivo inhalador multidosis de polvo seco comercializado. La VFIM media alcanzada por los pacientes con asma o con EPOC tras un entrenamiento óptimo (es decir, inhalación forzada) fue superior a los 60 l/min, una velocidad de flujo a la que se sabe que ambos dispositivos estudiados suministran cantidades comparables de medicamento a los pulmones.

Todos los sujetos con asma o con EPOC alcanzaron valores de VFIM superiores a 60 l/min tras un entrenamiento óptimo. Es importante inhalar forzosamente para asegurar la dosificación adecuada.

Un flujo superior a 60 l/min es necesario para el suministro óptimo de medicamentos a los pulmones a través del dispositivo inhalador multidosis de polvo seco Spiromax.

Con el fin de garantizar que los pacientes logren la VFIM necesaria para suministrar la dosis requerida, es preciso que el paciente reciba entrenamiento en el uso del dispositivo Spiromax que incluya instrucciones sobre la necesidad de realizar inhalaciones forzadas (ver sección 4.2).

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de Aerivio Spiromax en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aerivio Spiromax en esta población joven. Los datos que se presentan a continuación corresponden a una dosis más baja de una combinación de dosis fija que contiene estos dos principios activos, una dosis y una concentración posológica no disponibles para Aerivio Spiromax. Los estudios descritos se efectuaron con un producto previamente autorizado disponible en tres concentraciones posológicas diferentes; los estudios no se efectuaron con Aerivio Spiromax.

En un estudio con 158 niños de 6 a 16 años con asma sintomática, la combinación de salmeterol/propionato de fluticasona fue tan eficaz en cuanto al control de los síntomas y la función pulmonar como aumentar al doble la dosis de propionato de fluticasona. Este estudio no se diseñó para investigar el efecto sobre las exacerbaciones.

En un ensayo de 12 semanas con niños de 4 a 11 años [n=257] tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 o salmeterol 50 microgramos + propionato de fluticasona 100 microgramos, ambos dos veces al día, los dos grupos de tratamiento mostraron un aumento del 14 % en la velocidad máxima de flujo espiratorio, así como mejorías en la puntuación de los síntomas y el uso de salbutamol de rescate. No hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento. No hubo diferencias en los parámetros de seguridad entre ambos grupos de tratamiento.

En un ensayo de 12 semanas con niños de 4 a 11 años [n=203], aleatorizados en un estudio de grupos paralelos, con asma persistente y asintomáticos con un corticosteroide inhalado, la seguridad fue el objetivo principal. Los niños recibieron salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramos) o propionato de fluticasona (100 microgramos) solo dos veces al día. Dos niños tratados con salmeterol/propionato de fluticasona y 5 niños tratados con propionato de fluticasona abandonaron debido a empeoramiento del asma. Al cabo de 12 semanas, ningún niño de ningún grupo de tratamiento presentaba una excreción de cortisol en orina de 24 horas anormalmente baja. No hubo otras diferencias en el perfil de seguridad entre los grupos de tratamiento.

## **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 medicamento 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 o con EPOC, 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 CYP3A4 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

No se recomienda el uso de Aerivio Spiromax en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aerivio Spiromax en esta población joven. Los datos que se presentan a continuación corresponden a una dosis más baja de una combinación de dosis fija que contiene estos dos principios activos, una dosis y una concentración posológica no disponibles para Aerivio Spiromax.

En un análisis farmacocinético poblacional de 9 ensayos clínicos controlados en 350 pacientes con asma de 4 a 77 años (174 pacientes de 4 a 11 años), se observó una exposición sistémica más alta al propionato de fluticasona tras el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona polvo para inhalación 50/100 que con propionato de fluticasona polvo para inhalación 100.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los únicos motivos de preocupación 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.

En los estudios de reproducción en animales, se ha constatado que los glucocorticosteroides inducen malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos tratados con las dosis recomendadas. 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.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Tras la apertura del envoltorio de papel plateado: 3 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener la cubierta del aplicador bucal cerrada tras la retirada del envoltorio de papel plateado.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El inhalador es blanco, con una cubierta del aplicador bucal semitransparente y de color amarillo. Las partes de contacto farmacológico/mucoso del inhalador están fabricadas con acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), polietileno (PE) y polipropileno (PP). Cada inhalador contiene 60 dosis y está envuelto en papel plateado.

Tamaños de envases de 1 o 3 inhaladores.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **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/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

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

Fecha de la primera autorización: 18 de agosto de 2016

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Norton (Waterford) Limited  
T/A Teva Pharmaceuticals Ireland  
Unit 27/35 IDA Industrial Park  
Cork Road  
Waterford  
Irlanda

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Cracovia  
POLONIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA EXTERIOR

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aerivio Spiromax 50 microgramos/500 microgramos polvo para inhalación salmeterol/propionato de fluticasona

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis medida contiene 50 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato de salmeterol) y 500 microgramos de propionato de fluticasona.

Cada dosis suministrada (la dosis procedente del aplicador bucal) contiene 45 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato de salmeterol) y 465 microgramos de propionato de fluticasona.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

1 inhalador con 60 dosis.

3 inhaladores cada uno con 60 dosis.

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto detenidamente antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar según las instrucciones del médico.

**Panel frontal:** No usar en niños y adolescentes.

**Panel lateral:** Usar solo en adultos a partir de 18 años.

No usar en niños o adolescentes menores de 18 años.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Usar en un plazo de 3 meses tras la retirada del envoltorio de papel plateado.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener la cubierta del aplicador bucal cerrada tras la retirada del envoltorio de papel plateado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**PAPEL PLATEADO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Aerivio Spiromax 50 microgramos/500 microgramos polvo para inhalación

salmeterol/propionato de fluticasona

Vía inhalatoria

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Contiene 1 inhalador

**6. OTROS**

Mantener la cubierta del aplicador bucal cerrada y usar en un plazo de 3 meses tras la retirada del envoltorio de papel plateado.

Teva B.V.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**INHALADOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Aerivio Spiromax 50 microgramos/500 microgramos  
Polvo para inhalación

salmeterol/propionato de fluticasona

Vía inhalatoria

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Leer el prospecto detenidamente antes del uso.**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

60 dosis

**6. OTROS**

Solo adultos.

Contiene lactosa.

**Inicio:**

Teva B.V.

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Aerivio Spiromax 50 microgramos/500 microgramos polvo para inhalación salmeterol/propionato de fluticasona

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Aerivio Spiromax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Aerivio Spiromax
3. Cómo usar Aerivio Spiromax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aerivio Spiromax
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Aerivio Spiromax y para qué se utiliza

Aerivio Spiromax contiene dos medicamentos, salmeterol y propionato de fluticasona:

- El salmeterol es un broncodilatador de acción prolongada. Los broncodilatadores ayudan a mantener abiertas las vías respiratorias pulmonares. Esto facilita la entrada y la salida del aire. Los efectos duran un mínimo de 12 horas.
- El propionato de fluticasona es un corticosteroide que reduce la hinchazón e irritación de los pulmones.

Su médico le ha recetado este medicamento para el tratamiento de

- Asma grave, para ayudar a prevenir las crisis de falta de aliento y sibilancias,
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), para reducir el número de reagudizaciones de los síntomas.

Debe usar Aerivio Spiromax cada día tal como le indique su médico. Esto garantizará que actúe adecuadamente para el control del asma o de la EPOC.

**Aerivio Spiromax ayuda a impedir la aparición de falta de aliento y sibilancias, pero no se debe utilizar para aliviar una crisis de estos síntomas. Si esto ocurre, tiene que utilizar un inhalador de “rescate” de acción rápida, como el salbutamol, que debe llevar siempre consigo.**

**Aerivio Spiromax solo se debe utilizar para tratar el asma grave en adultos a partir de 18 años y en adultos con EPOC.**

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Aerivio Spiromax

##### No use Aerivio Spiromax:

- si es alérgico (hipersensible) al salmeterol, al propionato de fluticasona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Aerivio Spiromax si tiene:

- Una enfermedad cardíaca, incluido un latido cardíaco rápido o irregular

- Una glándula tiroides excesivamente activa
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus (Aerivio Spiromax puede aumentar el azúcar en sangre)
- El potasio bajo en sangre
- Tuberculosis (TB) en la actualidad o la ha tenido en el pasado, o tiene otras infecciones pulmonares

Póngase en contacto con su médico si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Aerivio Spiromax**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye otros medicamentos para el asma o cualquier medicamento adquirido sin receta. Es posible que no sea adecuado tomar Aerivio Spiromax con otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos antes de empezar a usar Aerivio Spiromax:

- Betabloqueantes (como atenolol, propranolol y sotalol). Los betabloqueantes se usan principalmente para la hipertensión arterial o para problemas cardiacos como la angina de pecho.
- Medicamentos para tratar infecciones (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina). Algunos de estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de salmeterol o de propionato de fluticasona en el organismo. Esto puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos con Aerivio Spiromax, incluidos latidos cardiacos irregulares, o empeorar sus efectos adversos.
- Corticosteroides (por boca o mediante inyección). El uso reciente de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de que Aerivio Spiromax afecte a las glándulas suprarrenales.
- Diuréticos, utilizados para tratar la hipertensión arterial.
- Otros broncodilatadores (como el salbutamol).
- Medicamentos xantínicos como aminofilina y teofilina, a menudo utilizados para tratar el asma.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Aerivio Spiromax, por lo que su médico le hará controles minuciosos si está tomando estos medicamentos (incluidos algunos para el VIH: ritonavir, cobicistat).

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si este medicamento puede pasar a la leche materna. Si está dando pecho, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No es probable que Aerivio Spiromax afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **Aerivio Spiromax contiene lactosa**

La lactosa es un tipo de azúcar presente en la leche. La lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas lácteas que pueden causar reacciones alérgicas. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia o alergia a la lactosa, a otros azúcares o a la leche, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo usar Aerivio Spiromax**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Utilice Aerivio Spiromax cada día hasta que su médico le aconseje interrumpir el tratamiento. No tome una cantidad superior a la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- No interrumpa el tratamiento con Aerivio Spiromax ni reduzca su dosis sin hablar antes con su médico.
- Aerivio Spiromax se debe inhalar a los pulmones a través de la boca.

La dosis recomendada es:

### **Asma grave en adultos a partir de 18 años**

Una inhalación dos veces al día

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

Una inhalación dos veces al día

Si está utilizando Aerivio Spiromax para el asma, su médico revisará sus síntomas periódicamente.

Su médico le ayudará a manejar el asma y ajustará la dosis de este medicamento a la dosis más baja con la que se logre controlarla. Si su médico cree que necesita una dosis más baja que la disponible con Aerivio Spiromax, es posible que le recete un inhalador alternativo que contenga los mismos principios activos que Aerivio Spiromax, pero con una dosis de corticosteroide más baja. No obstante, no cambie el número de inhalaciones prescritas por su médico sin hablar antes con él.

**Si se produce un empeoramiento del asma o respira peor, informe a su médico inmediatamente.** Si nota más sibilancias, siente opresión en el pecho más a menudo o necesita hacer un mayor uso de su medicamento de “rescate” de acción rápida, es posible que su trastorno respiratorio esté empeorando y podría ponerse gravemente enfermo. Debe continuar usando Aerivio Spiromax, pero no aumente el número de inhalaciones que toma. Acuda al médico de inmediato, ya que puede precisar tratamiento adicional.

### **Instrucciones de uso**

#### **Entrenamiento**

**Su médico, enfermero o farmacéutico debe proporcionarle un entrenamiento adecuado en el uso del inhalador, que incluya cómo tomar eficazmente una dosis. Este entrenamiento es importante para garantizar que recibe la dosis que necesita. Si no ha recibido este entrenamiento, hable con su médico, enfermero o farmacéutico para que le enseñe a usar el inhalador adecuadamente antes de utilizarlo por primera vez.**

Su médico, enfermero o farmacéutico también debe comprobar cómo utiliza el dispositivo Spiromax de vez en cuando para asegurarse de que lo está usando correctamente y de la forma prescrita. Si no está usando Aerivio Spiromax correctamente y/o no está realizando inspiraciones suficientemente **forzadas**, esto puede significar que no está recibiendo una cantidad suficiente de medicamento en los pulmones. Si no está recibiendo una cantidad suficiente de medicamento en los pulmones, este no ayudará a su asma o EPOC tal como debiera.

#### **Preparación de Aerivio Spiromax**

Antes de utilizar Aerivio Spiromax **por primera vez**, tiene que prepararlo para el uso del siguiente modo:

- Compruebe el indicador de dosis para verificar que el inhalador contiene 60 inhalaciones.
- Anote la fecha en la que abrió la bolsita de papel plateado en la etiqueta del inhalador.
- No necesita agitar el inhalador antes de usarlo.

#### **Cómo realizar una inhalación**

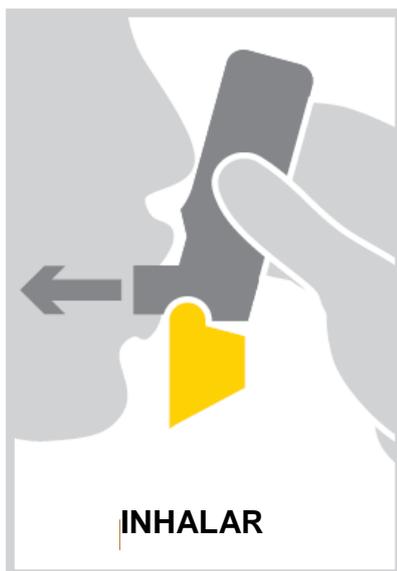
1. **Sostenga el inhalador** de forma que la cubierta semitransparente y de color amarillo del aplicador bucal quede en posición inferior. No necesita agitar el inhalador.



2. Abra la cubierta del aplicador bucal doblándola hacia abajo hasta oír un fuerte chasquido. El inhalador ya está listo para el uso.



3. Exhale suavemente (en la medida en la que le resulte cómodo). No exhale a través del inhalador.
4. Coloque el aplicador bucal entre los dientes. No muerda el aplicador bucal. Cierre los labios alrededor del aplicador bucal. Tenga cuidado de no obstruir las ventilaciones de aire. Inspire a través de la boca lo más profunda y forzadamente que pueda. Tenga en cuenta que es importante que realice una inspiración **forzada**.



5. Aguante la respiración durante 10 segundos o durante tanto tiempo como le resulte cómodo.
6. Retire el inhalador de la boca. Puede notar un sabor al realizar la inhalación.
7. **A continuación, exhale suavemente** (no exhale a través del inhalador). **Cierre la cubierta del aplicador bucal.**



A continuación, enjuague la boca con agua y escúpala y/o lávese los dientes. Esto puede ayudar a prevenir que sufra candidiasis en la boca y/o ronquera.

No intente desmontar el inhalador ni retirar o retorcer la cubierta del aplicador bucal. La cubierta del aplicador bucal está fijada al inhalador y no se debe extraer. No use el inhalador si presenta daños o si el aplicador bucal se ha desmontado del inhalador. No abra ni cierre la cubierta del aplicador bucal, a menos que esté a punto de utilizar el inhalador.

Si abre y cierra el aplicador bucal sin realizar una inhalación, la dosis quedará perfectamente confinada en el interior del inhalador, lista para la siguiente inhalación. Es imposible tomar accidentalmente más medicamento o una dosis doble en una sola inhalación.

Mantenga el aplicador bucal cerrado en todo momento, a menos que esté a punto de utilizar el inhalador.

### **Limpieza del inhalador**

Mantenga el inhalador limpio y seco.

Si es necesario, puede limpiar el aplicador bucal del inhalador con un paño o pañuelo de papel seco después de utilizarlo.

### **Cuándo empezar a usar un nuevo Aerivio Spiromax**

- El indicador de dosis de la parte posterior del dispositivo muestra cuántas dosis (inhalaciones) quedan en el inhalador, comenzando con 60 inhalaciones cuando está lleno.



- El indicador de dosis muestra el número de inhalaciones que quedan solamente en números pares.
- Cuando quede un número de inhalaciones de 20 para abajo, hasta “8”, “6”, “4”, “2”, los números aparecerán en rojo sobre un fondo blanco. Cuando vea aparecer los números rojos en la ventana, acuda al médico y obtenga un nuevo inhalador.

Nota:

- El aplicador bucal seguirá emitiendo un chasquido cuando el inhalador esté vacío. Si abre y cierra el aplicador bucal sin realizar una inhalación, el indicador de dosis lo incluirá también como una cuenta en su registro.

### **Si usa más Aerivio Spiromax del que debe**

Es importante que use el inhalador de la forma indicada. Si toma accidentalmente más dosis de lo recomendado, hable con su médico o farmacéutico. Puede notar que el corazón late más rápido de lo normal y que se encuentra tembloroso. También puede notar mareo, dolor de cabeza, debilidad muscular y dolores en las articulaciones.

Si ha utilizado demasiadas dosis de Aerivio Spiromax durante un tiempo prolongado, consulte a su médico o farmacéutico, ya que el uso de una cantidad excesiva de Aerivio Spiromax puede reducir la cantidad de hormonas esteroideas producidas por sus glándulas suprarrenales.

### **Si olvidó usar Aerivio Spiromax**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con Aerivio Spiromax**

Es muy importante que tome Aerivio Spiromax cada día de la forma indicada. **Continúe tomándolo hasta que su médico le diga que interrumpa el tratamiento. No interrumpa el tratamiento ni reduzca bruscamente la dosis de Aerivio Spiromax.** Esto podría hacer que respire peor.

Además, si interrumpe bruscamente el tratamiento con Aerivio Spiromax o reduce su dosis, se podrían producir (en muy raros casos) problemas en las glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal), lo que a veces causa efectos adversos.

Entre estos efectos adversos pueden encontrarse cualquiera de los siguientes:

- Dolor de estómago
- Cansancio y pérdida de apetito, náuseas
- Náuseas y diarrea
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza o somnolencia
- Niveles bajos de azúcar en sangre
- Hipotensión arterial y convulsiones

En situaciones de estrés para su organismo, como fiebre, traumatismo (por ejemplo, un accidente o una lesión), infección o cirugía, la insuficiencia suprarrenal puede empeorar y es posible que sufra cualquiera de los efectos adversos previamente mencionados.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Para evitar estos síntomas, su médico le recetará más corticosteroides en forma de comprimido (como prednisolona).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Para reducir la probabilidad de que aparezcan efectos adversos, su médico le recetará la dosis más baja de esta combinación de fármacos para controlar el asma o la EPOC.

**Reacciones alérgicas: puede notar que de repente respira peor inmediatamente después de utilizar Aerivio Spiromax.** Puede tener muchas sibilancias y tos o sentir falta de aliento. También puede presentar picores, una erupción cutánea (ronchas) e hinchazón (habitualmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta) o notar que de repente el corazón late muy rápido o una sensación de desmayo o desvanecimiento (que puede llevar a un síncope o pérdida de la conciencia). **Si experimenta alguno de estos efectos adversos o aparecen de repente tras el uso de Aerivio Spiromax, interrumpa el tratamiento con Aerivio Spiromax e informe inmediatamente a su médico.** Las reacciones alérgicas a Aerivio Spiromax son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

A continuación se indican otros efectos adversos:

##### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Dolor de cabeza: suele mejorar a medida que prosigue el tratamiento.
- Se ha notificado un número aumentado de resfriados en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

##### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Candidiasis (parches dolorosos elevados, de color amarillo cremoso) en la boca y la garganta. También dolor en la lengua y ronquera e irritación de garganta. Puede resultar de ayuda enjuagar la boca con agua y escupirla inmediatamente y/o lavarse los dientes después de la toma de cada dosis de medicamento. Su médico le recetará un medicamento antifúngico para tratar la candidiasis.
- Dolores e hinchazón en las articulaciones y dolor muscular.
- Calambres musculares.

También se han notificado los siguientes efectos adversos en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

- Neumonía y bronquitis (infección pulmonar). Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Aerivio Spiromax, ya que pueden ser síntomas de una infección pulmonar: fiebre o escalofríos; aumento de la producción de moco, cambios en el color del moco; aumento de la tos o de la dificultad para respirar.
- Moratones y fracturas.
- Inflamación de los senos paranasales (sinusitis, una sensación de tensión o plenitud en la nariz, las mejillas y por detrás de los ojos, a veces con dolor pulsátil).
- Una reducción de la cantidad de potasio en sangre (puede notar un latido cardíaco irregular, debilidad muscular, calambres).

#### **Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Aumento de la cantidad de azúcar (glucosa) en sangre (hiperglucemia). Si padece diabetes, puede ser necesario vigilar con mayor frecuencia el azúcar en sangre y, posiblemente, ajustar su tratamiento habitual para la diabetes.
- Cataratas (enturbiamiento de la lente del ojo).
- Latido cardíaco muy rápido (taquicardia).
- Sensación de temblor y latido cardíaco rápido o irregular (palpitaciones): suelen ser inocuos y disminuir a medida que prosigue el tratamiento.
- Dolor en el pecho.
- Sentimientos de preocupación (aunque este efecto ocurre principalmente en niños a los que se les ha recetado esta combinación de medicamentos en una concentración posológica más baja).
- Alteraciones del sueño.
- Erupción alérgica en la piel.

#### **Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- **Dificultad para respirar o sibilancias (ruidos al respirar) que empeoran justo después de usar Aerivio Spiromax.** Si esto ocurre, **interrumpa el tratamiento con el inhalador Aerivio Spiromax.** Utilice su inhalador de “rescate” de acción rápida para ayudarle a respirar e **informe a su médico inmediatamente.**
- Aerivio Spiromax puede afectar a la producción normal de hormonas esteroideas en el organismo, especialmente si ha tomado dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. Entre los efectos se encuentran:
  - Enlentecimiento del crecimiento en niños y adolescentes
  - Adelgazamiento de los huesos
  - Glaucoma
  - Aumento de peso
  - Cara redondeada (en forma de luna) (síndrome de Cushing)

Su médico le examinará periódicamente en busca de estos efectos adversos y se asegurará de que esté tomando la dosis más baja de esta combinación de fármacos para controlar el asma.

- Cambios conductuales, como actividad e irritabilidad inusuales (aunque estos efectos ocurren principalmente en niños a los que se les ha recetado esta combinación de medicamentos en una concentración posológica más baja).
- Latido cardíaco desigual o irregular o latidos cardíacos adicionales (arritmias). Informe a su médico, pero no interrumpa el tratamiento con Aerivio Spiromax, a menos que su médico así se lo indique.
- Una infección fúngica del esófago, que puede provocar dificultad para tragar.

#### **Frecuencia no conocida, pero también pueden aparecer:**

- Depresión o agresividad (aunque estos efectos ocurren con mayor probabilidad en niños a los que se les ha recetado esta combinación de medicamentos en una concentración posológica más baja).
- Visión borrosa.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Aerivio Spiromax**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del inhalador después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25 °C. **Mantener la cubierta del aplicador bucal cerrada tras la retirada del envoltorio de papel plateado.**
- **Usar en un plazo de 3 meses tras la retirada del envoltorio de papel plateado.** Utilice la etiqueta del inhalador para anotar la fecha de apertura de la bolsita de papel plateado.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Aerivio Spiromax**

- Los principios activos son salmeterol y propionato de fluticasona. Cada dosis medida contiene 50 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato de salmeterol) y 500 microgramos de propionato de fluticasona. Cada dosis suministrada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 45 microgramos de salmeterol (en forma de xinafoato de salmeterol) y 465 microgramos de propionato de fluticasona.
- El otro componente es lactosa monohidrato (ver sección 2, apartado “Aerivio Spiromax contiene lactosa”).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Aerivio Spiromax es un polvo para inhalación.

Cada inhalador de Aerivio Spiromax contiene 60 inhalaciones y tiene un cuerpo blanco con una cubierta del aplicador bucal semitransparente y de color amarillo.

Envases de 1 o 3 inhaladores. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

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

#### **Responsable de la fabricación**

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Irlanda  
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlanda

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

(Solo para Polonia) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polonia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**България**  
Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**  
Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**  
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801  
**Ελλάδα**  
Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**  
Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**  
Vistor  
Simi: +354 535 7000

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Lietuva**  
UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**Luxembourg/Luxemburg**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**  
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**  
**Teva Ελλάς Α.Ε.**  
**Ελλάδα**  
**Τηλ: +30 210 72 79 099**

**Sverige**  
**Teva Sweden AB**  
**Tel: +46 42 12 11 00**

**Latvija**  
**Sicor Biotech filiāle Latvija**  
**Tel: +371 67 323 666**

**United Kingdom**  
**Teva UK Limited**  
**Tel: +44 1977 628 500**

**Fecha de la última revisión de este prospecto: mes AAAA.**

**Otras fuentes de información**

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

Medicamento con autorización anulada