



Información
para prescribir
amplia



Innovair®

Reg. No. 295M2011 SSA IV

CCB: 6157.00

Información para prescribir amplia

INNOVAIR®**Beclometasona/Formoterol***

Aerosol (Solución)

100 µg/6µg

120 dosis

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

INNOVAIR®



II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dipropionato de Beclometasona extrafino y Fumarato de Formoterol extrafino

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución presurizada para inhalación.

Cada 1 g de la solución contiene:

Dipropionato de Beclometasona extrafino.....1.724 mg

Fumarato de Formoterol Dihidratado extrafino..... 0.103 mg

Excipiente, cbp..... 1 g

Cada dosis de la solución contiene:

100 µg de Dipropionato de Beclometasona y 6 µg de Fumarato de Formoterol Dihidratado. Esto equivale a una dosis liberada de 84.6 µg de Dipropionato de Beclometasona y 5.0 µg de Fumarato de Formoterol Dihidratado.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antiinflamatorio esteroideo y broncodilatador.

INNOVAIR® está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista β_2 de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada en:

ASMA

- Pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados a demanda.
- Pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave, ($FEV_1 < 50\%$ predicho) con historia de exacerbaciones repetidas, quienes tienen síntomas significativos a pesar de la terapia regular con broncodilatadores de acción prolongada.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

INNOVAIR® contiene Dipropionato de Beclometasona y Formoterol. Estos dos principios activos presentan dos mecanismos de acción diferentes. Al igual que con otras combinaciones de corticosteroides y agonistas β_2 , se observan efectos aditivos en cuanto a la reducción de las exacerbaciones asmáticas.

Dipropionato de Beclometasona

El Dipropionato de Beclometasona administrado por vía inhalatoria a las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, con menos efectos adversos que cuando se administran corticosteroides por vía sistémica.

Formoterol

El Formoterol es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico que relaja el músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se inicia rápidamente (1-3 minutos tras la inhalación) y se mantiene hasta 12 horas después de la inhalación de una sola dosis.

Eficacia clínica de la terapia de mantenimiento INNOVAIR®

En estudios clínicos en adultos, la adición de Formoterol a Dipropionato de Beclometasona mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar y, redujo las exacerbaciones.

En un estudio de 24 semanas el efecto de INNOVAIR® sobre la función pulmonar era por lo menos igual al de la combinación libre de Dipropionato de Beclometasona y Formoterol, y superó a la de Dipropionato de Beclometasona sola.

Eficacia clínica para el mantenimiento INNOVAIR® y tratamiento de alivio

En un estudio de grupos paralelos de 48 semanas con 1701 pacientes con asma, la eficacia de INNOVAIR® administrado como mantenimiento (1 inhalación dos veces al día) y tratamiento de alivio (hasta un total de 8 inhalaciones al día) se comparó con INNOVAIR® administrado como terapia de mantenimiento (1 inhalación BID) más salbutamol de ser necesario, en pacientes adultos con asma no controlada de moderada a severa. Los resultados demostraron que INNOVAIR® utilizado como terapia de mantenimiento y terapia de alivio prolongó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación grave (*) cuando se compara con INNOVAIR® utilizado como mantenimiento, más salbutamol según sea necesario ($p < 0.001$, tanto para población ITT y población PP).

La tasa de exacerbaciones graves de asma por paciente/año, se redujo significativamente en el grupo de mantenimiento y tratamiento de alivio en comparación con el grupo de salbutamol: 0.1476 vs 0.2239 (reducción

estadísticamente significativa: $p < 0.001$), respectivamente. Los pacientes en el grupo de mantenimiento y grupo de alivio **INNOVAIR®** lograron una mejoría clínicamente significativa en el control del asma.

El número promedio de inhalaciones/día de medicación de rescate y la proporción de pacientes que utilizan medicamentos aliviadores disminuyeron de forma similar en ambos grupos.

Nota*: exacerbaciones graves se definieron como el deterioro en el asma que resulta en hospitalización o tratamiento de emergencia, o que resulta en la neidad de esteroides sistémicos durante más de 3 días.

En otro estudio clínico, una dosis única de 100/6 mc de **INNOVAIR®** proporcionó un efecto de broncodilatación rápida y un alivio rápido de los síntomas de disnea similares al salbutamol 200 mcg/dosis en pacientes asmáticos cuando se utiliza desafío metacolina para inducir broncoconstricción.

EPOC

INNOVAIR®

En dos estudios de 48 semanas se evaluaron los efectos en la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definida como los cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/u hospitalizaciones) en pacientes con EPOC grave ($30\% < FEV_1\% < 50\%$).

Un estudio pivote mostró una mejoría significativa en la función pulmonar (cambio en el criterio de valoración primario en el FEV_1 previo a la dosis) en comparación con formoterol después de 12 semanas de tratamiento (diferencia media ajustada entre **INNOVAIR®** y formoterol: 69 ml) así como en cada visita a la clínica durante el periodo completo de tratamiento (48 semanas). El estudio demostró que el número medio de exacerbaciones por paciente/año (tasa de exacerbación, criterio de valoración co-primario) mostró un descenso estadísticamente significativo con **INNOVAIR®**, comparado con el formoterol (tasa media ajustada 0.80, comparada con 1.12 en el grupo con formoterol, índice ajustado 0.72, $p < 0.001$) durante el periodo terapéutico de 48 semanas en un total de 1199 pacientes con EPOC grave. Además, **INNOVAIR®** prolongó de manera significativa el tiempo hasta la primera exacerbación, comparado con formoterol.

La superioridad de **INNOVAIR®** ante formoterol también se confirmó en términos de la tasa de exacerbación en los subgrupos de pacientes que tomaban (alrededor del 50% en cada brazo de tratamiento) o no bromuro de tiotropio como medicamento concomitante.

Propiedades farmacocinéticas

Se ha comparado la exposición sistémica a los principios activos Dipropionato de Beclometasona y Formoterol en la combinación en dosis fijas de **INNOVAIR®** con la exposición a los componentes por separado.

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes sanos tratados con una sola dosis de la combinación en dosis fijas de **INNOVAIR®** (4 pulsaciones de 100/6 μ g) o con una sola dosis de Dipropionato de Beclometasona CFC (4 pulsaciones de 250 μ g y Formoterol HFA (4 pulsaciones de 6 μ g), el AUC del principal metabolito activo del Dipropionato de Beclometasona (beclometasona-17-monopropionato) y su concentración plasmática máxima fueron, respectivamente, un 35% y un 19% inferiores con la concentración en dosis fijas que con la formulación de Dipropionato de Beclometasona CFC no extrafino. En cambio, la tasa de absorción fue más rápida (0,5 h frente a 2 h) con la combinación en dosis fijas que con el Dipropionato de Beclometasona CFC extrafino solo.

Para Formoterol, la concentración plasmática máxima fue similar tras la administración de la combinación en dosis fijas o no fijas y la exposición sistémica fue ligeramente superior tras la administración de INNOVAIR® que con la combinación en dosis no fijas.

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (sistémicas) entre el Dipropionato de Beclometasona y el Formoterol.

El uso del espaciador Aerochamber Plus® aumentó la liberación hasta el pulmón de Dipropionato de Beclometasona, metabolito activo beclometasona-17 monopropionato y formoterol en un 41% y 45% respectivamente, en comparación con el uso de un inhalador estándar en un estudio realizado en voluntarios sanos.

La exposición sistémica total no tuvo cambios para Formoterol, reducido por 10% para beclometasona 17-monopropionato y el aumento de Dipropionato de Beclometasona sin cambios.

Un estudio de depósito pulmonar realizado en pacientes estables con EPOC, voluntarios sanos y pacientes asmáticos demostró que en promedio, 33% de la dosis nominal se deposita en los pulmones de los pacientes con EPOC, comparado con 34% en los sujetos sanos y 31% en pacientes asmáticos. Las exposiciones plasmáticas de Beclometasona-17-monopropionato y formoterol fueron comparables en los tres grupos durante las 24 horas siguientes a la inhalación. La exposición total de dipropionato de beclometasona fue más alta en pacientes con EPOC comparada con la exposición en pacientes asmáticos y voluntarios sanos.

Dipropionato de Beclometasona

El Dipropionato de Beclometasona es un pro fármaco con una débil afinidad de unión por receptores de glucocorticoides, siendo hidrolizado por enzimas esterasas en el metabolito activo beclometasona-17-monopropionato. Dicho metabolito presenta una acción antiinflamatoria tópica más potente que el pro fármaco Dipropionato de Beclometasona.

Absorción, distribución y biotransformación

El Dipropionato de Beclometasona inhalado es absorbido rápidamente por los pulmones; si bien, antes de la absorción, se produce una amplia conversión al metabolito activo beclometasona-17-monopropionato por acción de las enzimas esterasas que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo se deriva de la absorción pulmonar (36%) y gastrointestinal de la dosis tragada.

La biodisponibilidad del Dipropionato de Beclometasona tragado es insignificante; no obstante, la conversión presistémica a beclometasona-17-monopropionato da lugar a una absorción del 41% de la dosis como metabolito activo.

Se produce un aumento aproximadamente lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.

La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación es de aproximadamente 2% y 62% de la dosis nominal para Dipropionato de Beclometasona inalterado y beclometasona-17-monopropionato, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa, la disposición del Dipropionato de Beclometasona y de su metabolito activo se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (150 y 120 L/h, respectivamente), con un volumen de distribución reducido en estado de equilibrio para el Dipropionato de Beclometasona (20 L) y

una distribución tisular mayor para su metabolito activo (424 L).
La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente elevada.

Eliminación

La excreción del Dipropionato de Beclometasona es por vía fecal principalmente, en forma de metabolitos polares. La excreción renal del Dipropionato de Beclometasona y de sus metabolitos es insignificante. Las semividas de eliminación final son 0,5 h y 2,7 h para Dipropionato de Beclometasona y beclometasona-17-monopropionato, respectivamente.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del Dipropionato de Beclometasona en pacientes con insuficiencia renal o hepática no ha sido estudiada; sin embargo, dado que el Dipropionato de Beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterases presentes en el líquido intestinal, el suero, los pulmones y el hígado, para originar los productos más polares beclometasona-21-monopropionato, beclometasona-17-monopropionato y Beclometasona, no se prevé que la insuficiencia hepática modifique la farmacocinética ni el perfil de seguridad del Dipropionato de Beclometasona.

Como no se encontró el Dipropionato de Beclometasona ni sus metabolitos en la orina, no se prevé ningún aumento de la exposición sistémica en pacientes con insuficiencia renal.

Formoterol

Absorción y distribución

Tras la inhalación, el Formoterol se absorbe a través de los pulmones y del tubo digestivo. La fracción de una dosis inhalada que se traga tras la administración con un inhalador dosificador puede oscilar entre el 60% y el 90%. Como mínimo el 65% de la fracción tragada se absorbe a través del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado se alcanzan entre media hora y una hora después de la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas de Formoterol es de 61% a 64%, con un 34% unido a albúmina.

No se produjo saturación de la unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con las dosis terapéuticas. La semivida de eliminación establecida después de la administración oral es de 2-3 horas. La absorción de Formoterol es lineal tras la inhalación de 12 a 96 µg de Fumarato de Formoterol.

Biotransformación

El Formoterol se metaboliza de forma extensa, siendo la vía más importante la conjugación directa en el grupo hidróxilo fenólico. El ácido glucurónico conjugado es inactivo. La segunda vía principal es la O-desmetilación seguida de conjugación en el grupo 2'-hidróxilo fenólico. Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 del citocromo P450 intervienen en la O-desmetilación del formoterol. El hígado parece ser el lugar principal de metabolismo. El formoterol no inhibe las enzimas CYP450 a concentraciones terapéuticamente habituales.

Eliminación

La excreción urinaria acumulada de Formoterol tras una sola inhalación de polvo seco aumentó linealmente en el margen de dosis de 12-96 µg. De promedio, un 8% y un 25% de la dosis se excretaron en forma de Formoterol inalterado y total, respectivamente. Basándose en las concentraciones plasmáticas medidas tras la inhalación de una sola dosis de 120 µg por parte de 12 voluntarios sanos, la semivida de eliminación final media se estableció en 10 horas. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron aproximadamente un

40% y un 60% del fármaco inalterado excretado en la orina, respectivamente. La proporción relativa de los dos enantiómeros se mantuvo constante en todo el margen de dosis estudiado, y no hubo indicios de acumulación relativa de un enantiómero por encima del otro tras dosis repetidas.

Tras la administración oral (40–80 µg), se recuperó entre un 6% y un 10% de la dosis en la orina en forma de fármaco inalterado en voluntarios sanos y hasta un 8% de la dosis en forma de glucurónido. Un total de 67% de una dosis oral de Formoterol se excreta en la orina (principalmente en forma de metabolitos) y el resto en las heces. El aclaramiento renal de Formoterol es de 150 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática/renal: no se ha estudiado la farmacocinética de Formoterol en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Dipropionato de Beclometasona, Fumarato de Formoterol Dihidratado y/o a alguno de los excipientes.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

INNOVAIR® debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente con bloqueo aurículo ventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco irregular y/o acelerado), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave, especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatías oclusivas, especialmente arterioesclerosis, hipertensión arterial y aneurisma.

También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o sospechada, ya sea ésta congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El propio Formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

También se requiere precaución al utilizar **INNOVAIR®** en pacientes con tirotoxicosis, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

El tratamiento con agonistas β_2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede potenciarse con la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos. También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de rescate. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

La hipopotasemia es un efecto conocido de clase en los medicamentos broncodilatadores β_2 . Se investigó la tolerabilidad aguda de **INNOVAIR®** en dosis acumuladas de BDP/FF (beclometasona/formoterol) en comparación con formoterol sólo y placebo. Se realizó un estudio doble ciego, con 3 brazos que incluían la comparación de 10 inhalaciones de BDP/FF (100 mcg/6 mcg) o formoterol (6 mcg) o placebo durante

el tratamiento de mantenimiento con BDP/FF dos inhalaciones por día. La farmacocinética a las 12 horas durante el tratamiento de mantenimiento fue medido en el día 7. Posteriormente dosis altas acumulativas se administraron en tres días separados. Dieciocho pacientes con asma fueron reclutados (FEV_1 65% del valor teórico). El objetivo principal del estudio fue la valoración del potasio sérico durante el período de 12 horas después de dosis altas. Los objetivos secundarios fueron el intervalo QT, presión arterial y la frecuencia cardíaca durante 12 h, lactato en plasma y la glucosa después de 3 h de la dosificación. En los días 14, 21 y 28, se administraron dosis acumuladas altas (10 inhalaciones) de BDP/FF (100 mcg /6 mcg) o formoterol HFA pMDI (6 mcg) o placebo, además de la dosis matutina del tratamiento de mantenimiento con BDP/FF. Dos inhalaciones de la medicación aleatoria se administraron inmediatamente después del tratamiento de mantenimiento BDP/FF, cuatro inhalaciones 30 min más tarde, y finalmente otras cuatro inhalaciones después de otros 30 min.

Formoterol causó una disminución significativamente mayor en el potasio sérico que BDP/FF o placebo (diferencia en la media mínima concentraciones; 0,11 y 0,15 mmol / l, respectivamente, p 0.05 para ambas comparaciones). No hubo diferencias significativas en el potasio sérico entre BDP/FF y placebo.

Los valores observados en el QT, lactato en plasma y los signos vitales con la combinación no fueron estadísticamente diferentes de aquellos con formoterol sólo. Para la glucosa, el aumento máximo medio después del tratamiento de formoterol fue 0,4 mmol / l (p 0.01 en comparación con placebo), mientras que el tratamiento BDP/FF causó un aumento máximo de 0,7 mmol / l (en comparación con formoterol y placebo p 0.01).

Los resultados de este estudio indican que la exposición aguda a dosis altas de BDP/FF no reduce significativamente el potasio en suero mientras que formoterol sólo, lo hace en mayor medida. La combinación de BDP/FF fue bien tolerado, y exhibió un perfil de seguridad en general, similar al formoterol sólo, cuando se administra en dosis altas a los pacientes asmáticos estables.

A la fecha no hay estudios que señalen el tiempo en el cual ocurrirá hipopotasemia en un paciente bajo medicación con **INNOVAIR®** sin embargo, el riesgo de que ocurra incrementa si se ingieren medicamentos que producen hipopotasemia.

La inhalación de Formoterol puede provocar un aumento de la glucemia. Por lo tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe controlarse de forma estricta.

Si se planea aplicar anestesia con agentes halogenados, es preciso garantizar que **INNOVAIR®** no se haya administrado durante por lo menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, **INNOVAIR®** debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa e infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias.

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con **INNOVAIR®**.

El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica una recaída de la enfermedad subyacente y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida, por lo que el paciente debe buscar atención médica urgente.

En estos casos debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados o por vía oral, o de administrar un tratamiento antibiótico en caso de que se sospeche una infección.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con **INNOVAIR®** durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con **INNOVAIR®** pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Los pacientes deben continuar con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que los síntomas del asma sigan incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con **INNOVAIR®**.

Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y disnea inmediatamente después de la inhalación.

Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con **INNOVAIR®**, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo.

INNOVAIR® no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma.

Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción corta, ya sea **INNOVAIR®** (para pacientes que utilizan **INNOVAIR®** como mantenimiento y tratamiento de alivio) o un broncodilatador de acción rápida por separado (para pacientes que utilizan **INNOVAIR®** como terapia de mantenimiento solamente).

Debe recordarse a los pacientes que utilicen **INNOVAIR®** a diario a las dosis prescritas, incluso en periodos asintomáticos. Las inhalaciones de alivio de **INNOVAIR®** deben tomarse en respuesta a los síntomas del asma, pero no están diseñadas para uso profiláctico regular, por ejemplo, antes de hacer ejercicio. Para tal uso, se debe considerar un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de **INNOVAIR®**. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de **INNOVAIR®**.

Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos períodos de tiempo.

La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (particularmente en niños).

Por lo tanto, **es importante que el paciente se someta a revisiones periódicas y que se reduzca la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma.**

Los datos farmacocinéticos de dosis única han demostrado que el uso de **INNOVAIR®** con el dispositivo espaciador Aerochamber Plus® en comparación con el uso del inhalador estándar, no aumenta la exposición sistémica total al formoterol y reduce la exposición sistémica a beclometasona-17-monopropionato, mientras que hay un aumento de dipropionato de beclometasona sin cambios que alcanza la circulación sistémica desde el pulmón; sin embargo, ya que la exposición sistémica total al dipropionato de beclometasona más su metabolito activo no cambia, no hay aumento del riesgo de efectos sistémicos cuando se utiliza **INNOVAIR®** con el espaciador.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede dar lugar a supresión de la función suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños menores de 16 años que usen dosis de dipropionato de beclometasona superiores a las recomendadas pueden ser especialmente vulnerables. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones o cualquier reducción brusca de las dosis constituyen situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas que aparecen son normalmente imprecisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones.

Durante períodos de estrés o cirugía programada debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica.

Debe tenerse precaución cuando se cambien a una pauta con **INNOVAIR®**, especialmente si se sospecha insuficiencia suprarrenal como consecuencia previa de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes que han recibido corticoesteroides orales y pasan a la pauta por inhalación continúan en riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. En una situación similar de riesgo se encuentran los pacientes que en el pasado hayan recibido dosis elevadas de corticosteroides como medicación de urgencia o que hayan recibido tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados.

Esta posibilidad residual de insuficiencia deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y programadas con probabilidad de producir estrés, por lo que se considerará la instauración de un tratamiento con corticosteroides apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de programar una intervención quirúrgica.

Debe advertirse a los pacientes que **INNOVAIR®** contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 7 mg por pulsación); sin embargo, a dosis normales la cantidad de etanol es insignificante y no representa un riesgo para los pacientes.

Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por candidas. En caso de presentar candidiasis suspender previa valoración del médico tratante.

No utilice **INNOVAIR®** para nebulización.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No hay experiencia ni datos de seguridad en humanos durante el embarazo y la lactancia con el propelente HFA-134a. Sin embargo, los estudios sobre el efecto del HFA-134a en la función reproductora y en el desarrollo embrionario en animales no han revelado efectos adversos clínicamente relevantes.

Embarazo

No existen datos clínicos relevantes sobre el uso de **INNOVAIR®** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales utilizando la combinación Dipropionato de Beclometasona y Formoterol mostraron pruebas de toxicidad para la reproducción después de la exposición sistémica. Debido a las acciones de los agentes tocolíticos beta₂simpaticomiméticos, en particular se debe tener cuidado en el período previo al parto.

El Formoterol no debe recomendarse para su uso durante el embarazo y sobre todo al final del embarazo o durante el parto salvo que no exista otra alternativa (más segura) establecida.

INNOVAIR® sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Lactancia

No existen datos clínicos relevantes sobre el uso de **INNOVAIR®** en la lactancia en humanos.

Aunque no hay datos disponibles de los experimentos con animales, es razonable asumir que el Dipropionato de Beclometasona se secreta en la leche, al igual que otros corticosteroides.

Si bien no se sabe si el Formoterol pasa a la leche materna humana, se ha detectado en la leche de animales lactantes.

La administración de **INNOVAIR®** a las mujeres que están en periodo de lactancia sólo debe considerarse, si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puesto que **INNOVAIR®** contiene dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No se han observado reacciones adversas adicionales tras la administración simultánea de los dos compuestos.

Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol (**INNOVAIR®**) y con los agentes por separado se indican a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($\leq 1/10.000$).

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se obtuvieron a partir de los datos de ensayos clínicos en pacientes asmáticos y pacientes con EPOC.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Frecuentes
	Gripe, infección fúngica oral, candidiasis faríngea y esofágica, candidiasis vaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis; neumonía*	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, como eritema, edema labial, facial, ocular y faríngeo	Muy raras
Trastornos endocrinos	Supresión de la función suprarrenal	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, cambios de comportamiento (predominantemente en niños)	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso		Frecuentes
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Salpingitis de oído	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, electrocardiograma con intervalo QT corregido prolongado, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular*	Poco frecuentes
	Extrasístoles ventriculares, angina de pecho	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia, rubor	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Rinitis, tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmáticas	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico	Raras
	Disnea, exacerbación asmática	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgia	Poco frecuentes
	Retraso del crecimiento en niños y adolescentes	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de proteína C reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de insulina en sangre, aumento de cuerpos cetónicos en sangre, disminución de los niveles de cortisol en sangre*	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial	Raras
	Disminución de la densidad mineral ósea	Muy raras

*Un caso no serio relacionado, de neumonía fue reportado por un paciente tratado con INNOVAIR® en un Estudio Clínico Pivotal en pacientes con EPOC. Otras reacciones adversas observadas con INNOVAIR® en Estudios Clínicos para EPOC fueron: disminución de los niveles de cortisol en sangre y fibrilación auricular.

Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico.

Entre las reacciones adversas observadas, las que normalmente se atribuyen a formoterol son: hipopotasemia, cefalea, temblores, palpitaciones, tos, espasmos musculares y prolongación del intervalo QTc.

Las reacciones adversas habitualmente asociadas con la administración de dipropionato de beclometasona son: Infecciones fúngicas orales, candidiasis oral, disfonía e irritación de garganta.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse con gárgaras o el enjuague de la boca con agua, o bien mediante el cepillado de los dientes después de utilizar el producto. La candidiasis oral sintomática puede tratarse con anti fúngicos tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con INNOVAIR®, sin embargo, sólo debe suspenderse el tratamiento con INNOVAIR® en aquellos casos en lo que el médico lo considere estrictamente necesario.

Los corticosteroides inhalados (p. ej., dipropionato de beclometasona) pueden producir efectos sistémicos, sobre todo si se administran a dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados. Dichos efectos pueden incluir supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como exantema, urticaria, prurito, eritema y edema ocular, facial, labial y faríngeo.

Reporte de reacciones adversas

Es importante el reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de un medicamento. Esto permite el continuo monitoreo del balance riesgo/beneficio del producto. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a los correos farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia_mx@chiesi.com.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones farmacocinéticas

El Dipropionato de Beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterasas, sin la implicación del sistema del citocromo P450.

Interacciones farmacodinámicas

Debe evitarse el uso de beta-bloqueantes (incluidos colirios) en pacientes asmáticos. Si por motivos imperativos es necesario administrar beta-bloqueantes, el efecto del Formoterol se reducirá o se suprimirá.

Por otra parte, el uso concomitante de otros fármacos β -adrenérgicos puede tener efectos potencialmente aditivos, por lo que se requiere precaución al prescribir teofilina u otros fármacos β -adrenérgicos de forma concomitante con el Formoterol.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2 -simpaticomiméticos.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, pueden provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 . La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

INNOVAIR® contiene una pequeña cantidad de etanol. Existe un potencial teórico de interacción en pacientes especialmente sensibles que tomen disulfiram o metronidazol.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado a la fecha.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

La toxicidad observada en estudios en animales con dipropionato de beclometasona y formoterol, administrados en combinación o por separado, incluyó principalmente efectos asociados a una actividad farmacológica exagerada. Éstos están relacionados con la actividad inmunodepresora del dipropionato de beclometasona y con los efectos cardiovasculares conocidos del formoterol puesto de manifiesto sobre todo en perros. No se observó aumento de la toxicidad ni aparición de hallazgos inesperados tras la administración de la combinación.

Los estudios de reproducción en ratas mostraron efectos dependientes de la dosis. La combinación se asoció con una fertilidad reducida en hembras y con toxicidad embriofetal. Se sabe que la administración de dosis elevadas de corticosteroides a hembras preñadas provoca anomalías en el desarrollo fetal, como paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino, y es probable que los efectos observados con la combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol se deban al dipropionato de beclometasona. Estos efectos sólo se detectaron tras una elevada exposición sistémica al metabolito activo beclometasona-17-monopropionato (200 veces los niveles plasmáticos previstos en pacientes). Asimismo, en los estudios en animales se observó una mayor duración de la gestación y del parto, un hecho atribuible a los conocidos efectos tocolíticos de los agentes β_2 -simpaticomiméticos. Estos efectos se detectaron cuando los niveles plasmáticos de formoterol en la madre estaban por debajo de los niveles previstos en pacientes tratados con INNOVAIR®.

Los estudios de genotoxicidad realizados con una combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol no indican potencial mutagénico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación propuesta. Sin embargo, los datos obtenidos con animales para cada uno de los componentes no sugieren ningún riesgo potencial de carcinogenicidad para los humanos.

Los datos de los estudios preclínicos sobre el propelente HFA-134 libre de CFC no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología convencionales: de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INNOVAIR® es para uso por inhalación.

INNOVAIR® no está destinado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de INNOVAIR® debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirse dosis apropiadas de agonistas β_2 y/o corticosteroides en inhaladores separados.

El Dipropionato de Beclometasona en INNOVAIR® se caracteriza por una distribución de tamaño de partículas extrafinas, con lo que su efecto es más potente que el de las formulaciones de Dipropionato de Beclometasona con una distribución de tamaño de partículas no extrafinas (100 µg de Dipropionato de Beclometasona extrafino en INNOVAIR® equivalen a 250 µg de Dipropionato de Beclometasona en una formulación no extrafina).

Por consiguiente, la dosis diaria total de Dipropionato de Beclometasona administrada en INNOVAIR® debe ser inferior a la dosis diaria total de Dipropionato de Beclometasona administrada en una formulación de dipropionato de Beclometasona no extrafina.

Esto debe tenerse en cuenta cuando un paciente que ha estado recibiendo una formulación no extrafina de Dipropionato de Beclometasona se cambie a INNOVAIR®; la dosis de Dipropionato de Beclometasona debería ser inferior y deberá ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

Hay dos enfoques de tratamiento en Asma:

A. Terapia de Mantenimiento:

- INNOVAIR® se toma como tratamiento de mantenimiento regular con un broncodilatador de acción rápida por separado, según sea necesario.
- Los pacientes deben ser advertidos de tener su broncodilatador de acción rápida disponible para uso de rescate en todo momento.

Recomendaciones de dosis para adultos de 18 años y más:

Uno o dos inhalaciones dos veces al día.

La dosis máxima diaria es de 4 inhalaciones al día.

B. Mantenimiento y terapia de rescate: INNOVAIR® se toma como tratamiento de mantenimiento regular y, según sea necesario en respuesta a los síntomas del asma.

Los pacientes toman su dosis diaria de mantenimiento de INNOVAIR® y además toman INNOVAIR® según sea necesario en respuesta a los síntomas del asma. Los pacientes deben ser advertidos de tener siempre INNOVAIR® disponible para el uso de rescate.

INNOVAIR® terapia de mantenimiento y rescate especialmente debe considerarse para pacientes con:

- Sin control completo del asma y en la necesidad de medicación de rescate
- Exacerbaciones de asma en el pasado que requieren intervención médica

Es necesaria una estrecha vigilancia de los efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que toman frecuentemente un elevado número de inhalaciones de INNOVAIR® a demanda.

La posología de Mantenimiento y Rescate de INNOVAIR® debe usarse estrictamente apegada a los lineamientos internacionales de manejo del asma. De acuerdo con las Guías GINA en su actualización del 2014, INNOVAIR® puede ser utilizado como Tratamiento de Mantenimiento así como Terapia de Rescate a razón necesaria en respuesta de los síntomas. Las guías establecen que este esquema posológico debe utilizarse en pacientes que se encuentran a partir del Paso 3 del abordaje escalonado para el control de síntomas del asma.

Recomendaciones de dosis para adultos de 18 años y más:

La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 inhalación dos veces al día (una inhalación por la mañana y una inhalación por la noche).

Los pacientes deben tomar 1 inhalación adicional según sea necesario en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos minutos, se debe tomar una inhalación adicional.

La dosis máxima diaria es de 8 inhalaciones

A los pacientes que requieren el uso frecuente de inhalaciones de rescate diariamente se les debe recomendar encarecidamente consultar a un médico. Su asma debe ser reevaluada y su tratamiento de mantenimiento debe ser reconsiderado.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes menores de 18 años:

No hay experiencia con INNOVAIR® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por consiguiente, INNOVAIR® no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad hasta que se disponga de más datos.

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de INNOVAIR® sea la óptima y sólo se modifique por prescripción médica. Deberá ajustarse la dosis a la mínima necesaria para mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticosteroide inhalado solo.

Debe advertirse a los pacientes que tomen INNOVAIR® cada día, incluso en períodos asintomáticos.

EPOC***Recomendaciones de dosis para adultos de 18 años y más:***

Dos inhalaciones dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

No hay necesidad de ajustar la dosis en pacientes ancianos. No hay datos disponibles para el uso de **INNOVAIR®** en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Limpieza

Debe indicarse a los pacientes que lean detenidamente el instructivo para obtener instrucciones de limpieza. Para la limpieza regular del inhalador, debe retirarse el capuchón protector de la boquilla y limpiar el exterior y el interior de la boquilla con un paño seco. No utilizar agua ni otros líquidos para limpiar la boquilla.

Los pacientes que tienen dificultades para sincronizar el sistema de activación del aerosol con la inspiración de la respiración, pueden utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus®. Su médico, debe aconsejarle sobre el uso y cuidado de su inhalador y el espaciador y la técnica seleccionada para asegurar la liberación óptima del fármaco inhalado a los pulmones.

Esto se puede obtener por los pacientes que utilizan AeroChamber Plus® por una respiración lenta y profunda continua a través del espaciador, sin ningún retardo entre el activación y la inhalación.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han estudiado dosis inhaladas de **INNOVAIR®** de hasta doce pulsaciones acumuladas (total dipropionato de beclometasona 1.200 microgramos, formoterol 72 microgramos) en pacientes asmáticos. Los tratamientos acumulados no causaron un efecto anormal en las constantes vitales, y tampoco se observaron acontecimientos adversos serios ni graves.

Las dosis excesivas de formoterol pueden dar lugar a efectos típicos de los agonistas β_2 -adrenérgicos: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, temblores, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QTc, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia.

En caso de sobredosis de formoterol, se recomienda un tratamiento de soporte y sintomático. Los casos graves deben ser hospitalizados. Puede considerarse el uso de bloqueantes β -adrenérgicos cardio selectivos, pero únicamente bajo extrema vigilancia ya que el uso de estos fármacos puede provocar broncoespasmo. Deben controlarse los niveles de potasio en suero.

La inhalación aguda de dipropionato de beclometasona en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no requiere ninguna acción de emergencia, ya que la función suprarrenal se recupera en unos días, según se verifica en las mediciones de cortisol plasmático. En estos pacientes, debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma.

La sobredosis crónica de dipropionato de beclometasona por vía inhalatoria conlleva riesgo de supresión de la función suprarrenal. Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. Debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma.

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un envase con dispositivo inhalador con 120 dosis con 100 mcg de Dipropionato de Beclometasona y 6 mcg de Fumarato de Formoterol por dosis e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Instrucciones para el distribuidor

Conservar el medicamento a temperatura de refrigeración entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Instrucciones para dispensación del medicamento en punto de venta (Farmacias)

No dispensar al paciente el medicamento con material refrigerante y/o en hieleras.

Indicar al paciente que conserve el producto para su uso a no más de 25°C.

No distribuya este producto con menos de 5 meses de vida útil (ver fecha de caducidad).

Instrucciones para el paciente

Almacenar el producto a no más de 25°C.

Consérvese en un lugar fresco y seco.

No refrigerar.

No congelar.

No use el producto después de 5 meses a partir de la fecha de adquisición o después de la fecha de caducidad.

Lo que suceda primero.

Colocar al dispositivo inhalador la etiqueta adhesiva que viene en la caja e indicar la fecha de adquisición del medicamento.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo antes de utilizar este medicamento.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Recomendado para adultos de 18 años y mayores.

No perforar el envase.

PELIGRO-FLAMABLE

No se use cerca del fuego o flama.

No fume o encienda flama cuando se aplique.

No exponga el envase a los rayos del sol o lugares excesivamente calientes ni se perforo o lo arroje al fuego.

Evite el contacto con los ojos.

El uso del producto durante el embarazo y la lactancia sólo debe ser considerado si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

El empleo de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo estricta responsabilidad del médico.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo **farmacovigilancia@cofepris.gob.mx** y al correo **farmacovigilancia_mx@chiesi.com**

XVIII. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN:

Hecho en Italia por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Vía San Leonardo 96.
43122 Parma (PR), Italia

Representante Legal e Importador en México:

CHIESI MÉXICO, S.A. DE C.V.
Avenida Coyoacán 1622 Edificio 2, Piso 1, 208 A
Col. del Valle, Deleg. Benito Juárez, C.P. 03100
Ciudad de México, México.

Distribuido en México por:

CHIESI MEXICO S.A. DE C.V.
Av. Industria Automotriz 128-C, Edificio A-2
Parque Industrial "El Coecillo", C.P. 50070.
Toluca, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 295M2011 SSA IV



* Formulación extrafina (Modulite®) Patentada por Chiesi.



Innovair[®]

Reg. No. 295M2011 SSA IV

CCB: 6157.00

INNOVAIR[®]

Beclometasona/Formoterol

Aerosol

100 / 6 µg / dosis

Innovair[®]: Fecha 15Sep2016/ Ver 05 CHMX

Material exclusivo para el profesional de la salud
Aviso de Publicidad No. 223300202C0116