

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Formodual 100/6 microgramos/pulsación Solución para inhalación en envase a presión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pulsación contiene:

100 microgramos de dipropionato de beclometasona y 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Esto equivale a una dosis liberada de 84,6 microgramos de dipropionato de beclometasona y 5,0 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación en envase a presión.
La solución es incolora o amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Asma

Formodual 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:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción rápida administrados "a demanda"
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$ del valor teórico) y un historial de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores de acción prolongada.

4.2 Posología y forma de administración

Formodual es para uso inhalatorio.

Posología

ASMA

Formodual no está destinado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Formodual 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 Formodual 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 microgramos de dipropionato de beclometasona extrafino en Formodual equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no extrafina). Por consiguiente, la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en Formodual 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 Formodual; la dosis de dipropionato de beclometasona debería ser inferior y deberá ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

Existen dos formas de tratamiento:

- A. *Tratamiento de mantenimiento:*** Formodual se utiliza como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda.
- B. *Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas:*** Formodual se utiliza como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas de asma.

A. *Tratamiento de mantenimiento*

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso como medicación de rescate (a demanda para el alivio de los síntomas).

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

1–2 inhalaciones, dos veces al día.

La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

B. *Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas*

Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Formodual y además Formodual a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Formodual para su uso a demanda.

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Formodual debería considerarse especialmente en pacientes:

- Que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar su medicación a demanda.
- Que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica.

En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Formodual, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

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

En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación adicional a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional.

La dosis diaria máxima es de 8 inhalaciones.

Los pacientes que necesiten usar medicación de rescate frecuentemente a lo largo del día, se les deberá recomendar encarecidamente que acudan a su médico. Su asma debería ser reevaluada y reconsiderarse el tratamiento de mantenimiento.

Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes de menos de 18 años:

La seguridad y eficacia de Formodual en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Los datos disponibles con Formodual en niños de entre 5 y 11 años y en adolescentes de entre 12 y 17 años de edad se presentan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Formodual 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 Formodual cada día, incluso en períodos asintomáticos.

EPOC

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

2 inhalaciones, dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Formodual en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

Para asegurar la correcta administración del medicamento, el médico u otro profesional sanitario deberán instruir al paciente sobre cómo utilizar el inhalador. El uso correcto del inhalador dosificador en envase a presión es básico para que el tratamiento sea satisfactorio. Debe indicarse al paciente que lea detenidamente el prospecto y que siga las instrucciones de uso proporcionadas en dicho prospecto.

El inhalador Formodual dispone de un contador de dosis en la base del dispositivo, que muestra cuantas dosis quedan. Para la presentación de 120 dosis cada vez que el paciente presiona el dispositivo, una pulsación de medicamento se libera y el contador descuenta una dosis. Para la presentación de 180, cada vez que el paciente presiona el dispositivo el contador gira ligeramente y el número de pulsaciones se visualiza a intervalos de 20. Los pacientes deben saber que no deben dejar caer el dispositivo ya que esto podría provocar que descontara el contador.

Comprobación del inhalador

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si no se ha usado durante 14 días o más, el paciente debe realizar una descarga al aire para garantizar el correcto funcionamiento del inhalador. Tras la comprobación del inhalador por primera vez, el contador debe indicar 120 ó 180.

Siempre que sea posible, los pacientes deben estar de pie o sentados en posición erguida al inhalar.

Uso del inhalador:

1. El paciente debe retirar el capuchón protector de la boquilla y compruebe que está limpia, es decir, que no haya restos de polvo, suciedad u otras partículas extrañas.
2. El paciente debe espirar tan lenta y profundamente como sea posible.
3. El paciente debe mantener el recipiente en posición vertical con el cuerpo hacia arriba y coloque la boquilla entre los labios sin morder la boquilla.
4. Al mismo tiempo, el paciente debe inspirar lenta y profundamente por la boca. Al empezar a inspirar, debe presionar la parte superior del inhalador para liberar una dosis.
5. El paciente debe aguantar la respiración tanto tiempo como pueda y, finalmente, debe retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente. El paciente no debe expulsar el aire en el inhalador.

Para inhalar otra dosis, el paciente debe mantener el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto y repita los pasos del 2 al 5.

IMPORTANTE: no realice los pasos del 2 al 5 demasiado rápido.

Tras su uso, el paciente debe volver a colocar el capuchón protector del inhalador y revisar el contador de dosis.

Se debe avisar al paciente que debe tener otro inhalador de recambio cuando el contador o indicador muestre el número 20. Debe dejar de usar el inhalador cuando el contador marque 0 ya que aunque haya pulsaciones sobrantes en el dispositivo puede que no sean suficientes para tomar la dosis completa.

Si parte del gas se escapa por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, debe repetirse el procedimiento desde el paso 2.

En los pacientes con poca fuerza de agarre, les será más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Para ello, es preciso sujetar la parte superior del inhalador con los dos dedos índices y la parte inferior con los dos pulgares.

Los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua o bien cepillarse los dientes después de realizar la inhalación (ver sección 4.4).

Limpieza

Debe indicarse a los pacientes que lean detenidamente el prospecto 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 debe sacar el recipiente presurizado del dispositivo ni utilizar agua ni otros líquidos para limpiar la boquilla.

Los pacientes que encuentren dificultad en sincronizar la pulsación del aerosol con la inspiración, pueden utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus™. Deben ser instruidos por su médico, farmacéutico o enfermera en el uso y cuidado apropiados de su inhalador y espaciador y comprobar que la técnica asegura la máxima llegada de fármaco inhalado a los pulmones. Esto puede conseguirse por los pacientes que usan la AeroChamber Plus™ preferiblemente mediante una respiración continua, lenta y profunda a través del dispositivo, sin retraso entre la pulsación y la inhalación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Formodual debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular 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 Formodual 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 (ver sección 4.5). 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 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 Formodual 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, Formodual 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 Formodual.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento 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 Formodual durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Formodual 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 Formodual.

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 Formodual, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo.

Formodual 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 rápida, tanto para pacientes que usan Formodual como terapia de mantenimiento y para el alivio de los síntomas, como para los pacientes que usan Formodual como terapia de mantenimiento.

Debe recordarse a los pacientes que utilicen Formodual a diario a las dosis prescritas, incluso en períodos asintomáticos. Las inhalaciones de Formodual para el alivio de los síntomas deben realizarse en respuesta a los síntomas de asma pero no como un uso preventivo habitual, por ejemplo antes del ejercicio. Para estos casos, se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de Formodual. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Formodual (ver sección 4.2).

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, distintos efectos psicológicos o de comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, desórdenes del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente 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 resultados farmacocinéticos a dosis única (ver sección 5.2) han demostrado que el uso de Formodual con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus™ en comparación con el uso del inhalador estándar, no incrementa la exposición total sistémica de formoterol y reduce la exposición total sistémica de beclometasona-17-monopropionato, mientras que hay un incremento del dipropionato de beclometasona inalterado que llega a circulación sistémica desde el pulmón; sin embargo, como la exposición total sistémica del dipropionato de beclometasona más su metabolito activo no cambia, no hay un riesgo superior de efectos sistémicos cuando se usa Formodual con el citado dispositivo espaciador.

El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas 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 la 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 cambie a una pauta con Formodual especialmente si se sospecha insuficiencia suprarrenal como consecuencia de la administración previa de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes que han recibido corticosteroides 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.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien que se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por candidas.

Formodual contiene una pequeña cantidad de etanol (alcohol), 7 mg por pulsación, equivalente a 0,20 mg/kg por dosis de dos pulsaciones. A dosis normales la cantidad de etanol es insignificante y no supone un riesgo para los pacientes.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El dipropionato de beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterasas.

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo CYP3A que algunos otros corticosteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos fármacos.

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 (ver sección 4.4.). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y 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 se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Formodual en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales, en los que se administró una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, mostraron indicios de toxicidad en la reproducción después de una elevada exposición sistémica (ver 5.3 "Datos preclínicos sobre seguridad"). Debido a las acciones tocolíticas de los agentes β_2 -simpaticomiméticos, se requiere un especial cuidado en la fase previa al parto.

No se recomienda la administración de formoterol durante el embarazo, en especial al final del embarazo o durante el parto, salvo que no exista otra alternativa establecida (más segura).

Formodual sólo debería utilizarse durante el embarazo cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Formodual durante la lactancia en humanos.

Aunque no se dispone de estudios en animales, parece razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche, como sucede con otros corticosteroides.

Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna en humanos, aunque se ha detectado en la leche de animales en período de lactancia.

La administración de Formodual en mujeres en período de lactancia sólo debe considerarse cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que Formodual tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Puesto que Formodual 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 (Formodual) 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 con EPOC.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Faringitis, candidiasis oral, neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes
	Gripe, infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candidiasis vulvovaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis	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
	Inquietud	Poco frecuentes

Trastornos psiquiátricos	Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, trastornos del comportamiento (especialmente en niños)	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras
	Visión borrosa (ver también sección 4.4)	Desconocida
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
	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
	Angioedema	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,	Poco frecuentes

	aumento de cuerpos cetónicos en sangre, descenso de cortisol en sangre	
	Aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial	Raras
	Disminución de la densidad mineral ósea	Muy raras

En un ensayo clínico pivotal en pacientes con EPOC, se recogió un caso no grave de neumonía en un paciente tratado con Formodual. Otras reacciones adversas que se observaron con Formodual en ensayos clínicos de EPOC fueron: descenso del cortisol plasmático y fibrilación auricular.

Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico (ver 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 sintomática puede tratarse con antifúngicos tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Formodual.

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 (ver también 4.4).

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

Población pediátrica

En un estudio de 12 semanas en pacientes adolescentes asmáticos, el perfil de seguridad de Formodual no fue distinto al del dipropionato de beclometasona en monoterapia.

La formulación experimental pediátrica de Formodual (50 microgramos de dipropionato de beclometasona y 6 microgramos de fumarato de formoterol por pulsación), administrada a niños asmáticos de entre 5 a 11 años durante un período de tratamiento de 12 semanas, mostró un perfil de seguridad similar al de los componentes comercializados por separado, formoterol y dipropionato de beclometasona.

Sin embargo, la misma formulación pediátrica de Formodual 50/6 microgramos administrada a niños asmáticos de 5 a 11 años durante 2 semanas, no demostró no-inferioridad frente a la combinación por separado de los componentes comercializados, formoterol y dipropionato de beclometasona, en términos de la tasa de crecimiento de la extremidad inferior.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Se han estudiado dosis inhaladas de Formodual 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 cardioselectivos, 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 (ver sección 4.4.). Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. Debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: R03 AK08 Formoterol y beclometasona.

Mecanismo de acción

Formodual 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 y seguridad

ASMA

Eficacia clínica de FORMODUAL para el tratamiento de mantenimiento

En ensayos 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 Formodual en la función pulmonar fue como mínimo igual al de la combinación en dosis por separado de dipropionato de beclometasona y formoterol, y mayor que el del dipropionato de beclometasona solo.

Eficacia clínica de FORMODUAL para el tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas

En un estudio de 48 semanas en el que participaron 1.701 pacientes con asma en grupos paralelos, se comparó la eficacia de Formodual administrado como tratamiento de mantenimiento (1 inhalación dos veces al día) y para el alivio de síntomas (hasta un total de 8 pulsaciones por día) con Formodual administrado como tratamiento de mantenimiento (1 inhalación dos veces al día) más salbutamol a demanda en pacientes adultos con asma de moderada a severa no-controlada. Los resultados demostraron que Formodual usado como tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas prolongaba significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación grave (*) cuando se comparaba con Formodual usado como tratamiento de mantenimiento más salbutamol a demanda ($p < 0,001$ para ambas poblaciones IT y PP). La tasa de exacerbaciones de asma graves por paciente/año, se reducía significativamente en el grupo de tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas comparado con el grupo con salbutamol: 0,1476 vs 0,2239 respectivamente (reducción estadísticamente significativa: $p < 0,001$). El grupo de pacientes con Formodual en tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas consiguió una mejora del control del asma clínicamente significativa. El número medio de inhalaciones por día de medicación de rescate y la proporción de pacientes usando medicación de rescate se redujo de una manera similar en ambos grupos.

Nota*: Se considera exacerbación grave como el empeoramiento del asma que causa hospitalización o tratamiento de urgencias, o que necesita tratamiento con esteroides sistémicos durante más de 3 días.

En otro estudio clínico, una dosis única de Formodual 100/6 microgramos produjo un rápido efecto broncodilatador y una rápida mejora de los síntomas de disnea similar a 200 microgramos/dosis de salbutamol en pacientes asmáticos cuando se utiliza el test de provocación con metacolina para inducir broncoconstricción.

Población pediátrica

En un estudio de 12 semanas en pacientes adolescentes asmáticos, Formodual 100/6 microgramos no fue superior al dipropionato de beclometasona en monoterapia, ni en parámetros de función pulmonar (variable primaria: cambio respecto al valor basal del PEF matutino), ni en variables secundarias de eficacia, ni tampoco en los resultados de los parámetros clínicos.

El efecto broncodilatador de una dosis única de la formulación pediátrica experimental de Formodual, con dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol 50/6 microgramos por pulsación, administrada con la cámara espaciadora (Aerochamber Plus®) a niños asmáticos de entre 5 y 11 años de edad, fue evaluado en comparación con la combinación por separado de los componentes de los medicamentos comercializados, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol. Formodual 50/6 demostró no-inferioridad frente a la combinación por separado de los componentes en términos del FEV1 medio evaluado tras las 12 horas posteriores a la administración matutina, ya que el límite de confianza inferior del 95% CI de la diferencia media ajustada fue de -0,047L, superior al límite preestablecido de no-inferioridad de -0,1L.

La formulación pediátrica de Formodual 50/6 microgramos por pulsación, administrada con la cámara Aerochamber Plus® a niños asmáticos de entre 5 y 11 años de edad durante 12 semanas de tratamiento, no demostró superioridad frente al dipropionato de beclometasona en monoterapia y no pudo demostrar no-inferioridad frente a la combinación de los componentes por separado, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol, en términos de parámetros de función pulmonar (variable primaria: cambio en el FEV₁ pre-dosis matutino).

EPOC

En dos estudios de 48 semanas, se evaluaron los efectos sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definidas como ciclos de corticosteroides orales y/o ciclos de antibióticos y/o hospitalizaciones) en pacientes con EPOC grave (30% >FEV₁%>50%).

Un estudio pivotal mostró una mejoría significativa de la función pulmonar (variable principal: cambio en el FEV₁ pre-dosis) comparado con formoterol tras 12 semanas de tratamiento (diferencia media ajustada entre Formodual y formoterol: 69 ml), así como en cada visita durante el tratamiento durante el periodo de tratamiento completo (48 semanas). El estudio demostró que el número medio de exacerbaciones por paciente/año (variable co-primaria: tasa de exacerbaciones) con Formodual se redujo en comparación con el tratamiento con formoterol de forma estadísticamente significativa (tasa media ajustada 0,80 comparada con 1,12 en el grupo de formoterol, tasa ajustada 0,72, p<0,001) tras un periodo de 48 semanas de tratamiento en un total de 1199 pacientes con EPOC grave. Además, Formodual prolongó de una manera estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera exacerbación comparado con formoterol. La superioridad de Formodual versus formoterol fue también confirmada en relación a la tasa de exacerbaciones en los dos subgrupos de pacientes que tomaron o no, Bromuro de Tiotropio como medicación concomitante (alrededor de un 50% en cada brazo de tratamiento).

El otro estudio pivotal, con tres brazos, randomizado, con grupo de estudio paralelo en 718 pacientes, confirmó la superioridad de Formodual versus tratamiento con formoterol en términos de cambio en el FEV₁ pre-dosis al final del tratamiento (48 semanas) y demostró la no-inferioridad en el mismo parámetro de Formodual comparado con la combinación a dosis fijas de budesonida/formoterol.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha comparado la exposición sistémica a los principios activos dipropionato de beclometasona y formoterol en la combinación en dosis fijas de Formodual 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 Formodual (4 pulsaciones de 100/6 microgramos) o con una sola dosis de dipropionato de beclometasona CFC (4 pulsaciones de 250 microgramos) y formoterol HFA (4 pulsaciones de 6 microgramos), 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 Formodual que con la combinación en dosis por separado.

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (sistémicas) entre el dipropionato de beclometasona y el formoterol.

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso del espaciador AeroChamber Plus™ incrementó la llegada a pulmón de dipropionato de beclometasona, su metabolito activo beclometasona-17-monopropionato y

formoterol en un 41% y 45% respectivamente, en comparación con el uso del inhalador estándar. La exposición total sistémica no cambió para formoterol, se redujo un 10% para beclometasona-17-monopropionato e incrementó para el dipropionato de beclometasona inalterado.

Un estudio de depósito pulmonar llevado a cabo en pacientes estables de EPOC, voluntarios sanos y pacientes asmáticos, demostró que de media, el 33% de la dosis nominal se depositaba en el pulmón de los pacientes con EPOC comparado con el 34% en voluntarios sanos y el 31% en pacientes asmáticos. Las exposiciones en plasma de beclometasona-17-monopropionato y formoterol fueron comparables entre los tres grupos durante las 24 horas siguientes a la inhalación. La exposición total de dipropionato de beclometasona fue superior en pacientes con EPOC comparado con la exposición en pacientes asmáticos y en voluntarios sanos.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético de dosis única (4 pulsaciones de 100/6 microgramos) en pacientes asmáticos adolescentes, de entre 12 y 17 años, Formodual no mostró bioequivalencia frente a la combinación por separado de dipropionato de beclometasona extrafina y formoterol. Este resultado fue independiente de la utilización o no del espaciador (Aerochamber Plus®).

Si no se utiliza espaciador, los datos disponibles apuntan hacia una concentración plasmática máxima menor del corticosteroide inhalado de Formodual, en comparación con la combinación por separado (estimación puntual de las razones de medias geométricas ajustadas para C_{max} de 17-monopropionato de beclometasona [B17MP] 84,38%, 90%CI 70,22; 101,38).

Cuando se utilizó Formodual con espaciador, la concentración plasmática máxima de formoterol se incrementó en aproximadamente un 68% en comparación con la combinación por separado (estimación puntual de las razones de medias geométricas ajustadas para C_{max} 168,41, 90%CI 138,2; 205,2). Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias en caso de uso crónico.

La exposición sistémica total a formoterol (AUC_{0-t}) fue equivalente a la de la combinación por separado, independientemente de si se utilizó o no el espaciador. Para el 17-monopropionato de beclometasona, la equivalencia se demostró sólo cuando no se utilizó el espaciador, mientras que el 90% del CI de AUC_{0-t} estaba ligeramente fuera del intervalo de equivalencia cuando se utilizó el espaciador (estimación puntual de las razones de medias geométricas ajustadas 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Formodual, utilizado sin espaciador en adolescentes, mostró una exposición sistémica total menor para 17-monopropionato de beclometasona y equivalente para formoterol (AUC_{0-t}), en comparación con la observada en adultos. Además, las medias de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) para ambas sustancias fueron menores en adolescentes en comparación con las obtenidas en adultos.

En un estudio farmacocinético a dosis única de la formulación experimental pediátrica de 50/6 microgramos por pulsación, administrada con el espaciador (Aerochamber Plus®), no fue bioequivalente a la combinación por separado de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol, administrada en niños asmáticos de entre 5 y 11 años de edad. Los resultados del estudio indican una menor AUC_{0-t} y concentración plasmática máxima del corticoide inhalado de Formodual 50/6 en comparación con la combinación por separado (estimación puntual de las razones de medias geométricas ajustadas de la AUC_{0-t} del 17-monopropionato de beclometasona: 81%, 90%CI 69,7; 94,8; C_{max}: 82%, 90%CI 70,1; 94,7). La exposición sistémica total al formoterol (AUC_{0-t}) fue equivalente a la de la combinación por separado, mientras que la C_{max} fue ligeramente inferior para Formodual 50/6, en comparación con la combinación por separado (estimación puntual de las razones de medias geométricas ajustadas 92%, 90%CI 78;108).

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona es un profármaco con una débil afinidad de unión por receptores de glucocorticoides, siendo hidrolizado por enzimas esterases en el metabolito activo beclometasona-17-

monopropionato. Dicho metabolito presenta una acción antiinflamatoria tópica más potente que el profármaco 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 esterases 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 fecal es la vía preferente de eliminación del dipropionato de beclometasona, 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 excretó 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 glucurónico.

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, sin embargo, dado que formoterol se elimina principalmente por metabolismo vía hepática, podría esperarse una exposición superior en pacientes con cirrosis hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 Formodual.

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Norflurano (HFA-134a)

Etanol anhidro

Ácido clorhídrico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

21 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Envase de 120 pulsaciones o 180 pulsaciones

Antes de la dispensación al paciente:

Conservar en el frigorífico (a 2–8°C) durante un máximo de 18 meses.

Tras la dispensación:

No conservar a una temperatura superior a 25°C durante un máximo de 3 meses.

Envase doble de 120 pulsaciones

Antes del uso:

Conservar en el frigorífico (a 2–8°C).

Tras el primer uso:

No conservar a una temperatura superior a 25°C durante un máximo de 3 meses.

El recipiente contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50°C. No perforar el recipiente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La solución para inhalación está envasada en un recipiente presurizado recubierto de aluminio, sellado con una válvula dosificadora y equipado con un pulsador de plástico de polipropileno, que incorpora una boquilla y un capuchón protector de plástico.

Cada envase contiene:

1 envase a presión que proporciona 120 pulsaciones

2 envases a presión que proporcionan 120 pulsaciones cada uno

1 envase a presión que proporciona 180 pulsaciones

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para farmacias:

Anotar la fecha de dispensación al paciente en la caja.

Comprobar que exista un período de por lo menos 3 meses entre la fecha de dispensación y la fecha de caducidad impresa en la caja.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi España S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10

08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.809

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

Mayo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023.

FT_17