

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Formodual Nexthaler 200 microgramos/12 microgramos / inhalación polvo para inhalación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada dosis medida contiene:

200 microgramos de dipropionato de beclometasona y 12 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato.

Esto equivale a una dosis liberada (dosis que sale de la boquilla) de 173,9 microgramos de dipropionato de beclometasona y 10,4 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis medida contiene 19,75 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ASMA

Formodual Nexthaler está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista beta₂ de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas beta₂ de acción corta administrados «a demanda», o
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas beta₂ de acción prolongada.

Formodual Nexthaler está indicado en pacientes adultos.

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave (FEV1 < 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

Posología

ASMA

Formodual Nexthaler no debe utilizarse como tratamiento inicial para el asma. La dosis de Formodual Nexthaler debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirse dosis apropiadas de agonistas beta₂ y/o corticosteroides en inhaladores separados.

Debido a su distribución de tamaño de partículas extrafinas, se requiere ajuste de dosis cuando los pacientes cambian de una formulación de distribución de tamaño de partículas no extrafinas a Formodual Nexthaler polvo para inhalación. En pacientes a los que se les cambie de tratamientos previos, se debe tener en cuenta que la dosis total diaria recomendada de dipropionato de beclometasona para Formodual Nexthaler es inferior al contenido actual de dipropionato de beclometasona de los productos no extrafinos y se debe ajustar a las necesidades de cada paciente de forma individual. Sin embargo, los pacientes que cambian de Formodual solución para inhalación en envase a presión a Formodual Nexthaler polvo para inhalación no necesitan ajuste de dosis.

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

Una inhalación dos veces al día.

La dosis máxima diaria es de **2 inhalaciones**.

Formodual Nexthaler 200 microgramos/12 microgramos debe utilizarse solo como terapia de mantenimiento. Se dispone de una dosis distinta, Formodual Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos, para el tratamiento de mantenimiento y alivio de síntomas.

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Formodual Nexthaler sea la óptima y solo se modifique por prescripción médica. Debe advertirse a los pacientes que se administren Formodual Nexthaler cada día, incluso en periodos asintomáticos.

EPOC

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

Una inhalación dos veces al día.

La dosis máxima diaria es de **2 inhalaciones**.

Poblaciones especiales

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

No se dispone de datos sobre el empleo de Formodual Nexthaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Formodual Nexthaler 200/12 microgramos no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Formodual Nexthaler es para uso por vía inhalatoria.

Nexthaler es un inhalador respiratorio. Se ha demostrado que los pacientes con asma moderada y grave y EPOC producen un flujo inspiratorio suficiente para conseguir la liberación de dosis del Nexthaler (ver sección 5.1). La liberación de Formodual Nexthaler es independiente del flujo en el rango de flujo de inspiración que esta población de pacientes pueda conseguir a través del inhalador.

Para que el tratamiento sea satisfactorio, es necesario el uso correcto del inhalador Nexthaler. Se debe aconsejar al paciente que lea el prospecto detenidamente y que siga las instrucciones de uso indicadas en dicho prospecto. Para la comodidad del prescriptor estas instrucciones se facilitan a continuación.

El número de dosis mostrado en la ventana del dispositivo no disminuye al cerrar la tapa si el paciente no ha inhalado a través del inhalador.

Se debe indicar al paciente que solo abra la tapa del inhalador cuando lo necesite. En el caso de que el paciente abriera el inhalador pero no inhalara, y cerrara la tapa, la dosis retrocedería al depósito del polvo dentro del inhalador, y la siguiente dosis puede inhalarse de una manera segura.

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).

INSTRUCCIONES DE USO DEL INHALADOR NEXTHALER

A. Contenido del envase

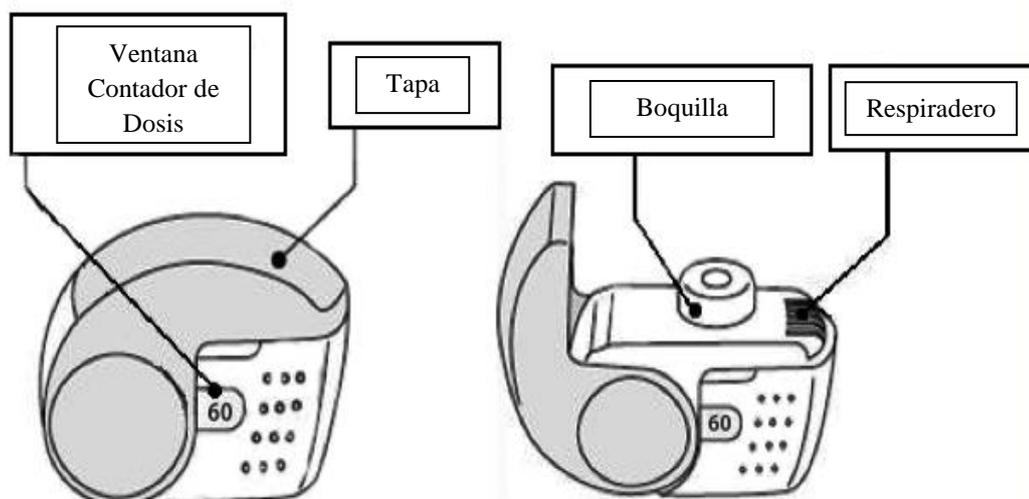
Para la información del contenido del envase, ver sección 6.5.

Si el contenido del envase no se corresponde con el descrito en la sección 6.5, devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo.

B. Advertencias generales y Precauciones

- No saque el inhalador de la bolsa protectora si no va a utilizarlo inmediatamente.
- Utilice solo su inhalador como le han indicado.
- Mantenga la tapa del inhalador cerrada hasta que necesite tomar una dosis.
- Cuando no utilice el inhalador manténgalo en un lugar limpio y seco.
- No intente desmontar su inhalador Nexthaler bajo ningún motivo.

C. Características principales del inhalador Nexthaler



Tomar una dosis del inhalador Nexthaler requiere seguir tres pasos sencillos: Abrir, Inhalar, Cerrar

D. Antes de usar un nuevo inhalador Nexthaler

1. Abra la bolsa protectora y saque su inhalador.

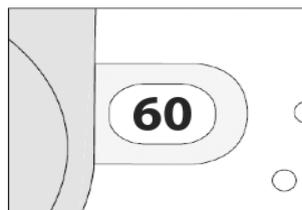
- No use su inhalador si la bolsa protectora no está sellada o está dañada – devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo.
- Anote la fecha de apertura de la bolsa en la etiqueta de la caja.

2. Revise su inhalador.

- Si su inhalador parece roto o estropeado, devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo.

3. Compruebe la Ventana Contador de Dosis. Si su inhalador es nuevo verá “60” en la Ventana Contador de Dosis.

- No use un inhalador nuevo si el número mostrado es inferior a “60” - devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo.



E. Como usar su inhalador Nexthaler

- Si no está seguro de que esté tomando la dosis correcta, contacte con su farmacéutico o médico.
- Si no está seguro de que el contador de dosis ha descontado una tras su inhalación, espere hasta la próxima dosis programada y tómela normalmente. No tome una dosis extra.

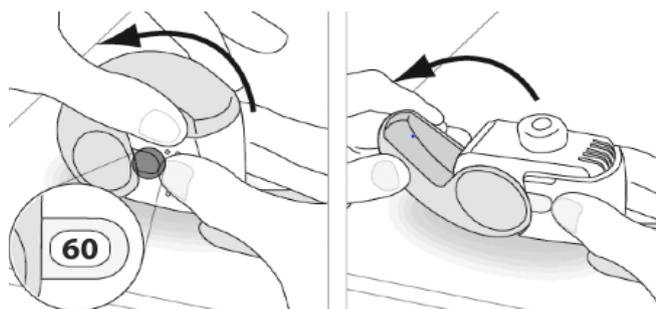
E.1. Apertura

1. Mantenga el inhalador firmemente en posición vertical.

2. Compruebe el número de dosis restantes: cualquier número entre “1” y “60” muestra que quedan dosis.

- Si la Ventana Contador de Dosis muestra “0” no quedan dosis disponibles - deseche el inhalador y adquiera uno nuevo.

3. Abra completamente la tapa protectora.



4. Antes de inhalar espire hasta que se siente cómodo.

- No espire a través del inhalador.

E.2. Inhalación

Cuando sea posible, al inhalar colóquese de pie o sentado en posición vertical.

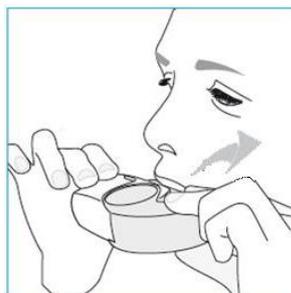
1. Acerque el inhalador a su boca y ponga sus labios alrededor de la boquilla.

- No tape el respiradero cuando aguante el inhalador.
- No inhale a través del respiradero.

2. Respire súbita y profundamente por la boca.

- Puede notar sabor mientras está tomando la dosis.
- Puede oír o sentir un click cuando esté tomando la dosis.

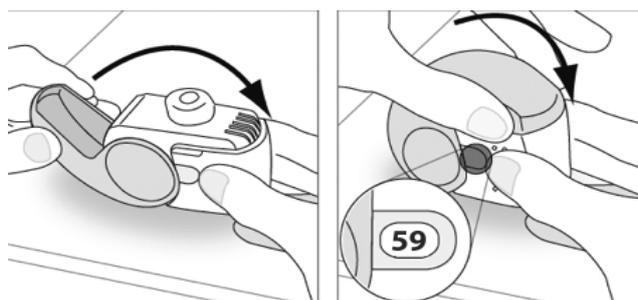
- **No inhale por la nariz.**
- **No retire el inhalador de sus labios durante la inhalación.**



- 3. Retire el inhalador de su boca.**
- 4. Contenga la respiración durante 5 a 10 segundos o tanto como le sea posible.**
- 5. Espire lentamente.**
 - **No espire a través del inhalador.**

E.3. Cierre

- 1. Vuelva a colocar el inhalador en posición vertical y cierre la tapa protectora completamente.**
- 2. Compruebe que el contador de dosis haya descontado una unidad.**



- 3. Si necesita tomar otra dosis, repita los pasos E.1 a E.3.**

F. Limpieza

- Normalmente, no es necesario limpiar su inhalador.
- Si fuera necesario, puede limpiar el inhalador tras su uso con un paño de ropa o de papel secos.
 - **No limpie su inhalador con agua u otros líquidos. Manténgalo seco.**

G. Conservación y Eliminación

Para la información sobre las condiciones de conservación y las instrucciones de eliminación, ver secciones 6.4 y 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a las proteínas de la leche o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente.

El control del asma debe seguir normalmente un programa escalonado y la respuesta del paciente debe ser controlada clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

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 volver a evaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma 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 Nexthaler durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Formodual Nexthaler pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Debe indicarse a los pacientes que continúen 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 Nexthaler.

Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias, la tos y la 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 Nexthaler, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo.

Formodual Nexthaler no debe utilizarse como tratamiento inicial 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.

Debe recordarse a los pacientes que utilicen Formodual Nexthaler a diario a las dosis prescritas, incluso en periodos asintomáticos. Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de Formodual Nexthaler. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Formodual Nexthaler (está disponible una dosis más baja Formodual Nexthaler 100/6 microgramos polvo para inhalación, ver sección 4.2).

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.

Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos periodos 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, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, distintos efectos psicológicos o de comportamiento tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por lo tanto, es importante que se reduzca la dosis del corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma.

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 y adolescentes 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, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante periodos de estrés o cirugía electiva debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica.

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 de insuficiencia residual deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y electivas 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 procedimientos electivos.

Formodual Nexthaler debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, infecciones fúngicas e infecciones víricas de las vías respiratorias.

Formodual Nexthaler 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, estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca grave, hipertensión arterial grave y aneurisma.

También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc confirmada o sospechada, ya sea esta 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 Nexthaler en pacientes con tirotoxicosis, diabetes *mellitus*, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

El tratamiento con agonistas beta₂ 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 Nexthaler no se haya administrado durante por lo menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

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 hongos y disfonía.

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.

Este medicamento contiene lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

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 la administración de betabloqueantes (incluidos colirios) en pacientes asmáticos. Si por motivos imperativos es necesario administrar betabloqueantes, el efecto del formoterol se reducirá o se suprimirá.

El uso de otros fármacos beta-adrenérgicos puede tener efectos potencialmente aditivos, por lo que se requiere precaución al prescribir teofilina u otros fármacos beta-adrenérgicos de forma concomitante con formoterol.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina), inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepressivos tricíclicos puede 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 beta₂-simpaticomiméticos.

La administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los fármacos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta₂ (ver sección 4.4.). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Formodual Nexthaler en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales en los que se administró una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol mostraron indicios de toxicidad en la reproducción y en los fetos después de una elevada exposición sistémica (ver sección 5.3). Se ha demostrado que la administración de dosis altas de corticosteroides a animales gestantes causa anomalías en el desarrollo fetal, incluida fisura palatina y retraso en el crecimiento intrauterino. Debido a las acciones tocolíticas de los agentes beta₂-simpaticomiméticos, se requiere un especial cuidado en la fase previa al parto. No se recomienda la administración de formoterol durante el embarazo y particularmente al final del embarazo o durante el parto, salvo que no exista otra alternativa establecida (más segura).

La administración de Formodual Nexthaler durante el embarazo solo debería tenerse en cuenta cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay datos clínicos relevantes sobre el uso de Formodual Nexthaler 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 periodo de lactancia.

Se debe decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con Formodual Nexthaler, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

No hay datos en humanos. En estudios en ratas, la presencia de dipropionato de beclometasona a dosis altas en la combinación se asoció a una reducción de la fertilidad en hembras y a toxicidad embrionofetal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de Formodual Nexthaler polvo para inhalación ha sido evaluado con la dosis menor (100 microgramos/6microgramos).

La reacción adversa más frecuente es el temblor. En un ensayo clínico de 12 semanas con Formodual Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos, el temblor se observó solo cuando se utilizaba la pauta posológica más alta (400 microgramos/24 microgramos diarios), apareciendo más frecuentemente al inicio del tratamiento, y fue de intensidad leve. Ningún paciente fue retirado del ensayo como resultado de los temblores.

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con asma

La seguridad de Formodual Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos fue evaluada en ensayos clínicos con tratamiento activo y controlados con placebo en los que se expuso al fármaco a 719 pacientes mayores de 12 años con asma de diferente gravedad. La incidencia de reacciones adversas de la siguiente tabla se refiere a pacientes mayores de 12 años y se basa en los resultados de seguridad de dos ensayos clínicos fundamentales en los que Formodual Nexthaler 100/6 microgramos se administró a las dosis recomendadas en esta ficha técnica durante un periodo de 8 - 12 semanas. No se observaron trastornos psiquiátricos en los ensayos clínicos con Formodual Nexthaler 100/6 microgramos, pero se incluyen en la tabla como un efecto de clase potencial de los corticosteroides inhalados.

Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol (Formodual Nexthaler) 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Poco frecuente
	Candidiasis oral	Poco frecuente
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, cambios del comportamiento (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver también sección 4.4)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema	Temblor	Frecuente

nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuente
	Bradicardia sinusal	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
	Isquemia miocárdica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta, exacerbación del asma	Poco frecuente
	Disnea	Poco frecuente
	Dolor orofaríngeo	Poco frecuente
	Disfonía	Poco frecuente
	Tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Poco frecuente
	Irritabilidad	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Poco frecuente
	Disminución del cortisol libre en orina	Poco frecuente
	Disminución del cortisol en sangre	Poco frecuente
	Aumento del potasio en sangre	Poco frecuente
	Aumento de la glucosa en sangre	Poco frecuente
	Progresión escasa de la onda R en el electrocardiograma	Poco frecuente

De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a formoterol son: temblor, cefalea, taquicardia, bradicardia sinusal, angina de pecho, isquemia miocárdica, prolongación del intervalo QT.

De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a dipropionato de beclometasona son: nasofaringitis, candidiasis oral, disfonía, irritación de garganta, irritabilidad, disminución del cortisol libre en orina, disminución del cortisol en sangre, aumento de la glucosa en sangre.

Otras reacciones adversas no observadas en la experiencia clínica con Formodual Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos pero que están típicamente asociadas con la administración inhalada de dipropionato de beclometasona son otras infecciones orales fúngicas y neumonía. Durante el tratamiento con corticosteroides inhalados ocasionalmente se han notificado casos de alteraciones del gusto.

Ver sección 4.4 donde aparecen medidas para minimizar la aparición de infecciones orales fúngicas, candidiasis oral y disfonía.

Los corticosteroides inhalados (p. ej., dipropionato de beclometasona) pueden producir efectos sistémicos, sobre todo si se administran a dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados. Dichos efectos pueden incluir síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma (ver también sección 4.4).

Otras reacciones adversas no observadas en la experiencia clínica con dosis terapéuticas de Formodual Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos pero que están típicamente asociadas con la administración de agonistas beta₂ como el formoterol son: palpitaciones, fibrilación auricular, extrasístole ventricular, taquiarritmia, hipopotasemia potencialmente grave y aumento/descenso de la presión arterial. Durante el tratamiento con formoterol inhalado ocasionalmente se han notificado casos de insomnio, mareos, agitación y ansiedad. Formoterol también puede inducir calambres musculares, mialgia.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad como erupciones, urticaria, prurito, eritema y edema ocular, facial, labial y faríngeo (angioedema).

Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico produciéndose un aumento inmediato de sibilancias, tos y dificultad para respirar después de la administración (ver también sección 4.4).

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

La dosis más alta recomendada de Formodual Nexthaler en una única administración es 1 inhalación.

Para la presentación de solución para inhalación en envase a presión, se han estudiado dosis inhaladas de Formodual de hasta doce pulsaciones acumuladas de 100 microgramos/6 microgramos cada una (total dipropionato de beclometasona 1200 microgramos, formoterol 72 microgramos) en pacientes asmáticos. El tratamiento acumulado no causó un efecto anómalo en las constantes vitales, y tampoco se observaron acontecimientos adversos graves o intensos.

Las dosis excesivas de formoterol pueden dar lugar a efectos típicos de los agonistas adrenérgicos beta₂: náuseas, vómitos, cefalea, temblores, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QTc, acidosis metabólica, hipopotasemia e 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 betabloqueantes 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.

Dosis únicas supra-terapéuticas de hasta 800 microgramos de dipropionato de beclometasona, 48 microgramos de formoterol, administrados vía Formodual Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos en pacientes con EPOC son generalmente seguras y bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos inhalados. Adrenérgicos en combinación con corticosteroides y otros fármacos, excl. anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK08.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Formodual Nexthaler contiene dipropionato de beclometasona y formoterol formulados en polvo seco resultando un aerosol extrafino con una masa media de diámetro aerodinámico (MMAD) de 1,4 - 1,7 micrómetros y depósito conjunto de ambos componentes. Las partículas de aerosol de Formodual Nexthaler son de media mucho más pequeñas que las partículas liberadas en las formulaciones no extrafinas.

Un estudio de depósito de fármaco radiomarcado en pacientes asmáticos adultos con Formodual Nexthaler 100/6 microgramos demostró que un porcentaje elevado de fármaco (42 % estimado de la dosis nominal) se deposita en pulmón, con un depósito homogéneo en todas las vías respiratorias. Estas características de liberación avalan el uso de dosis bajas de corticosteroides con una potenciación de los efectos farmacodinámicos locales, los cuales demostraron ser equivalentes con la correspondiente solución para inhalación en envase a presión.

Los dos principios activos de Formodual Nexthaler presentan mecanismos de acción diferentes. Al igual que con otras combinaciones de corticosteroides y agonistas beta₂, 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 adrenérgico beta₂ 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 administración de la dosis.

Experiencia clínica

ASMA (Terapia de mantenimiento)

La eficacia de los dos componentes de Formodual Nexthaler polvo para inhalación ha sido evaluada para la concentración menor (100 microgramos/6 microgramos) en tres estudios diferentes en comparación con la formulación de 100 microgramos/6 microgramos solución para inhalación en envase a presión en pacientes con asma persistente de moderada a grave. Ante todo, se espera que la eficacia de ambos inhaladores sea equivalente en la práctica clínica a 1 y 2 inhalaciones dos veces al día.

En un estudio, el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia del corticosteroide inhalado medido en broncodilatación (FEV_1 antes de la dosis). Se observó una mejoría clínicamente significativa del FEV_1 antes de la dosis en 696 pacientes con asma sintomática de moderada a grave al final del periodo de tratamiento de 3 meses en comparación con los valores basales, con 1 inhalación y 2 inhalaciones dos veces al día de ambas formulaciones. Se observó una media de aumento de al menos 250 mL. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el FEV_1 antes de la dosis entre Formodual Nexthaler polvo para inhalación y la solución para inhalación en envase a presión a la misma dosis. Se observó una relación dosis-respuesta significativa para el flujo espiratorio máximo (PEF) matinal. No se consiguió significación estadística para la relación dosis-respuesta en el FEV_1 antes de la dosis. Las medidas de control de asma como puntuaciones de los síntomas asmáticos por la mañana y por la tarde y el porcentaje de días sin síntomas mejoraron significativamente desde el periodo basal hasta el final del periodo de tratamiento, particularmente para las dos dosis altas de ambas formulaciones.

En el segundo estudio, el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia del componente agonista β_2 de acción prolongada de Formodual Nexthaler 100/6 microgramos. En este estudio se realizaron una serie de mediciones espirométricas del FEV_1 (FEV_1 AUC durante al menos el 80 % de la duración de acción del formoterol) para evaluar la broncodilatación al inicio y a las 12 horas tras la administración de dosis únicas. Comparado con placebo, Formodual Nexthaler 100/6 microgramos, una inhalación y cuatro inhalaciones de ambas sustancias activas mejoraron significativamente el FEV_1 AUC₀₋₁₂. Ambas dosis de Formodual Nexthaler polvo para inhalación fueron no inferiores a la dosis correspondiente de la formulación en solución para inhalación en envase a presión. Se demostró una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa con ambas formulaciones entre la dosis baja y la alta.

En el tercer estudio, tras un periodo de preinclusión de 4 semanas con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona/formoterol en solución para inhalación en envase a presión, 1 inhalación dos veces al día, 755 pacientes asmáticos controlados fueron aleatorizados a un tratamiento de 8 semanas con el mismo inhalador, con Formodual Nexthaler 100/6 microgramos polvo para inhalación o con dipropionato de beclometasona 100 microgramos por dosis polvo para inhalación, administrándose todos 1 inhalación dos veces al día. El objetivo principal fue el cambio en la media del flujo espiratorio matinal (PEF) con respecto al periodo basal durante el periodo completo de tratamiento. Tras 8 semanas de tratamiento no se observaron diferencias en el criterio principal de valoración entre las dos combinaciones inhaladas: ambas eran significativamente mejores que dipropionato de beclometasona en monoterapia. No se observaron diferencias entre las dos combinaciones inhaladas en las mediciones de los síntomas, como la puntuación del cuestionario de control de asma y el número de días sin tratamiento de rescate.

EPOC

Se llevó a cabo un estudio abierto con placebo para verificar que el flujo inspiratorio generado a través del inhalador Nexthaler no depende de la edad del paciente, la enfermedad y su gravedad, y que, por lo tanto, la activación y la liberación del fármaco desde el dispositivo pueden conseguirse en todos los pacientes. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes en cada grupo de edad y enfermedad capaz de activar el inhalador. Ochenta y nueve pacientes, de entre 5 y 84 años, incluidos pacientes asmáticos de moderados a graves ($FEV_1 > 60\%$ y $\leq 60\%$ del valor teórico, respectivamente) y pacientes con EPOC de moderada a grave ($FEV_1 \geq 50\%$ y $< 50\%$ del valor teórico, respectivamente), participaron en el estudio. Todos los pacientes, independientemente de la edad, enfermedad o gravedad de la enfermedad, fueron capaces de generar un flujo inspiratorio suficiente para activar el inhalador Nexthaler.

En un estudio adicional abierto con placebo se demostró evaluando el perfil de inspiración a través de Formodual Nexthaler 100/6 microgramos que pacientes con EPOC de leve a grave, sin tener en cuenta su limitación funcional, fueron capaces de activar correctamente y usar el dispositivo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dipropionato de beclometasona

Dipropionato de beclometasona es un profármaco con una débil afinidad de unión por receptores de glucocorticoides, siendo hidrolizado por enzimas esterazas 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

Dipropionato de beclometasona inhalado se absorbe rápidamente en los pulmones, si bien, antes de la absorción, se produce una amplia conversión al metabolito activo beclometasona-17-monopropionato por acción de las enzimas esterazas que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo se deriva de la absorción pulmonar y gastrointestinal de la dosis tragada. La biodisponibilidad del dipropionato de beclometasona tragado es insignificante; sin embargo, la conversión presistémica a beclometasona-17-monopropionato comporta que parte de la dosis se absorba como metabolito activo.

Se produce un incremento aproximadamente lineal de la exposición sistémica al aumentar la dosis inhalada.

La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación desde un inhalador presurizado de dosis medida es de aproximadamente el 2 % y el 62 % de la dosis nominal para dipropionato de beclometasona inalterado y beclometasona-17-monopropionato, respectivamente.

Después de una administración 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 disposición metabólica del dipropionato de beclometasona principalmente (82 %) da lugar a su metabolito activo beclometasona-17-monopropionato.

La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente elevada (87 %).

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. La semivida de eliminación final es de 0,5 h para dipropionato de beclometasona y de 2,7 h para beclometasona-17-monopropionato.

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 encontraron trazas de dipropionato de beclometasona ni de 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 del 61 % al 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 terapéuticas habituales.

Eliminación

La excreción urinaria acumulada de formoterol tras una única inhalación con un inhalador de polvo seco aumentó linealmente en el intervalo de dosis de 12 a 96 µg. Por término medio, 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 media de la semivida de eliminación final 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 intervalo 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 del 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 o renal: no se ha estudiado la farmacocinética de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Experiencia clínica

Se ha comparado la exposición sistémica a dipropionato de beclometasona y formoterol en combinación con la exposición a los componentes por separado. No existen datos indicativos de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (sistémicas) entre el dipropionato de beclometasona y el formoterol.

Se realizó un estudio de farmacocinético a dosis única en voluntarios sanos para evaluar la biodisponibilidad pulmonar (usando la técnica del carbón activado) y la exposición total sistémica (sin carbón activado) de Formodual Nexthaler 200 microgramos/12 microgramos en la formulación de polvo para inhalación (DPI) frente a la formulación, también en polvo para inhalación, de beclometasona dipropionato/formoterol fumarato dihidrato a la dosis de 100/6 microgramos.

Los resultados de este estudio indican que la exposición total sistémica y la biodisponibilidad pulmonar de formoterol, beclometasona dipropionato (BDP) y beclometasona-17-monopropionato (B17MP) son esencialmente las mismas tras la administración de CHF 1535 200/12 DPI (2 inhalaciones) vs. CHF 1535 100/6 DPI (4 inhalaciones): el 90% de los Intervalos de Confianza (IC) de los ratios de tratamiento (200/12 vs. 100/6) para todas las variables PK primarias (AUC_{0-t} y C_{max} de FF, BDP and B17MP con y sin carbón activado) se encontraron todas ellas dentro del rango de bioequivalencia 80-125%.

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 presencia de dipropionato de beclometasona en altas dosis se asoció con una fertilidad reducida en hembras, reducción del número de implantes embrionarios y toxicidad embriofetal. Se sabe que la administración de dosis elevadas de corticosteroides a hembras preñadas provoca anomalías en el desarrollo fetal, como fisura palatina 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 solo se detectaron tras una exposición sistémica elevada al metabolito activo beclometasona-17-monopropionato (más de 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 Nexthaler.

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 por separado no sugieren ningún riesgo potencial de carcinogenicidad para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (puede contener pequeñas cantidades de proteínas de la leche).
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento debe usarse en 6 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Solo saque el inhalador de su envase de aluminio inmediatamente antes del primer uso.

Antes de abrir la bolsa por primera vez:

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Después de abrir la bolsa por primera vez:

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja contiene 1, 2 o 3 inhaladores Nexthaler que proporcionan 60 inhalaciones cada uno. Cada inhalador se encuentra en una bolsa protectora termosellada (envase de aluminio) de PET/Al/PE (polietileno tereftalato/aluminio/polietileno) o PA/Al/PE (poliamida/aluminio/polietileno).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Formodual Nexthaler es un dispositivo de inhalación multidosis. El dispositivo consiste en un aparato compuesto por un inhalador con una ventana inferior que muestra el número de dosis restantes y una tapa protectora. Cuando se abre la tapa, la cual activa el mecanismo del contador de dosis, aparece una boquilla a través de la cual se inhala el fármaco. El inhalador y la boquilla están hechos de acrilonitrilo butadieno estireno y la tapa está hecha de polipropileno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi España, S.A.
Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10
08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020