

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neblik® 12 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato (formoterol (DCI)).

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento del asma persistente, de moderado a grave, en combinación con una terapia antiinflamatoria en pacientes en los que el tratamiento con corticoides inhalados no es suficiente.

Profilaxis del broncoespasmo inducido por alérgenos inhalados, aire frío o ejercicio.

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4.2 Posología y forma de administración

Neblik polvo está indicado en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada, y niños mayores de 5 años.

Neblik polvo para inhalación (cápsula dura) debe utilizarse únicamente con el dispositivo Aerolizer que se proporciona en el envase de Neblik.

Adultos

Asma

Para el tratamiento de mantenimiento regular, 1 cápsula para inhalación (12 microgramos) dos veces al día. En casos más graves pueden administrarse 2 cápsulas dos veces al día.

La dosis de mantenimiento máxima recomendada es de 48 microgramos al día.

Si es necesario pueden administrarse, para aliviar los síntomas habituales, una o dos cápsulas diarias adicionales, respecto a la dosis prescrita como dosis de mantenimiento. Sin embargo, si la necesidad de aumentar la dosis es más que ocasional (es decir, con una frecuencia superior a dos días por semana), deberá consultarse con el médico y reajustar la dosis ya que ello puede ser indicativo de empeoramiento de la afección subyacente. Neblik no debe utilizarse para aliviar los síntomas agudos de un ataque de asma. En el caso de que se produzca un ataque agudo, deberá utilizarse un agonista beta₂ de corta duración (ver epígrafe 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Profilaxis frente al broncoespasmo inducido por el ejercicio o por exposición inevitable a un alérgeno conocido:

Una cápsula para inhalación (12 microgramos), como mínimo 15 minutos antes del ejercicio o exposición. En pacientes con historial de broncoespasmo grave pueden ser necesarias como profilaxis dos cápsulas para inhalación (24 microgramos).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Para el tratamiento de mantenimiento regular, 1 cápsula para inhalación (12 microgramos) dos veces al día. En casos más graves pueden administrarse 2 cápsulas dos veces al día.

Niños a partir de 5 años de edad

Asma

Para el tratamiento de mantenimiento regular, 1 cápsula para inhalación (12 microgramos) dos veces al día.

La dosis máxima recomendada es de 24 microgramos al día.

Profilaxis frente al broncoespasmo inducido por el ejercicio o por exposición inevitable a un alérgeno conocido:

Una cápsula para inhalación (12 microgramos), como mínimo 15 minutos antes del ejercicio o exposición. Neblik no está recomendado en niños menores de 5 años.

Adultos y niños a partir de 5 años de edad

Dado que el efecto broncodilatador de Neblik persiste todavía de forma significativa a las 12 horas, la terapia de mantenimiento de dos inhalaciones al día permite controlar, en la mayoría de casos, la broncoconstricción asociada a afecciones crónicas tanto durante el día como durante la noche.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al formoterol o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Formoterol, el principio activo de Neblik, pertenece a la clase de agonistas beta₂ adrenérgicos de larga duración. En un estudio con salmeterol, un agonista beta₂ de larga duración diferente, se observó una mayor tasa de muertes debido al asma en los pacientes tratados con salmeterol (13/13176) que en el grupo placebo (3/13179). No se ha realizado un estudio adecuado para determinar si la tasa de muertes relacionadas con el asma incrementaba con Neblik.

El tratamiento con formoterol no debe utilizarse (y no es suficiente) como tratamiento inicial del asma.

Neblik no debe ser administrado conjuntamente con otro agonista beta₂ de larga duración.

Dosis recomendada

La dosis de Neblik deberá individualizarse a las necesidades del paciente y deberá ser la dosis más baja posible para cumplir el objetivo terapéutico. No deberá superar la dosis máxima recomendada (ver epígrafe 4.2 “Posología y forma de administración”).

El médico deberá revalorar el tratamiento del asma si persisten los síntomas o si es necesario aumentar la dosis de Neblik para controlarlos, ya que suele ser indicativo de un empeoramiento de la afección subyacente.

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Neblik. Es importante un control de forma regular de los pacientes a los que se les está disminuyendo la dosis de Neblik. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Neblik.

Tratamiento antiinflamatorio

Cuando se traten pacientes con asma, Neblik deberá utilizarse únicamente como tratamiento adicional para pacientes que no son controlados adecuadamente con otras medicaciones para el control del asma (p.ej. corticosteroides inhalados a dosis baja o media) o cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente la iniciación de tratamiento con dos terapias de mantenimiento, incluyendo Neblik.

Aunque Neblik puede administrarse como tratamiento complementario cuando los corticosteroides inhalados no proporcionan un adecuado control del asma, los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Neblik durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Cuando se prescriba Neblik, los pacientes deberán ser evaluados para determinar si la terapia antiinflamatoria que reciben es la adecuada. Los pacientes no deberán interrumpir la terapia antiinflamatoria tras la introducción de Neblik, aunque mejoren los síntomas.

Exacerbaciones asmáticas

Durante el tratamiento con Neblik pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con Neblik.

Ensayos clínicos con Neblik sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron Neblik que en aquellos que recibieron placebo (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”). Estos estudios no permiten una cuantificación precisa de las diferencias en la tasa de exacerbaciones asmáticas graves entre grupos de tratamiento.

Neblik no debe utilizarse para aliviar los síntomas del asma agudo. En el caso de que se produzca un ataque agudo, deberá utilizarse un agonista beta₂ de corta duración. Los pacientes deberán ser informados de la necesidad de solicitar tratamiento médico inmediatamente, si su asma empeora de forma repentina.

Condiciones concomitantes

Los pacientes que reciban Neblik deberán ser vigilados estrechamente, sobre todo en lo relativo al rango de dosis, en los siguientes casos:

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirototoxicosis y prolongación sospechada o conocida del intervalo QT (QTc > 0,44 seg.; ver epígrafe 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Debido al efecto hiperglucémico de los estimulantes beta₂, en pacientes diabéticos se recomienda realizar controles de glucosa en sangre.

Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas beta₂ puede originar una hipopotasemia potencialmente grave. La hipopotasemia puede incrementar la predisposición a las arritmias cardíacas. Se recomienda especial precaución en pacientes con asma grave ya que la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y por tratamientos concomitantes (ver epígrafe 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). En tales situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio sérico.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, se tendrá presente la posibilidad de un broncoespasmo paradójico; en tal caso, se retirará inmediatamente el preparado y se instituirá una medicación alternativa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa grave o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deberán tomar Neblik.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Neblik, al igual que otros agonistas beta₂, debe administrarse con precaución a pacientes que están siendo tratados con fármacos tales como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, macrólidos y antidepressivos tricíclicos o cualquier otro fármaco que se conozca que puede prolongar el intervalo QT, ya que estos fármacos pueden potenciar la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los fármacos que se conoce prolongan el intervalo QT poseen un riesgo incrementado de arritmias ventriculares (ver epígrafe 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar las reacciones adversas de Neblik.

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta₂ (ver epígrafe 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La hipopotasemia puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

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

El efecto broncodilatador de formoterol puede verse intensificado por fármacos anticolinérgicos.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de Neblik por lo que no deberían darse beta-bloqueantes (incluidos colirios) con Neblik a no ser que no exista otra alternativa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido todavía la seguridad de Neblik durante el embarazo y la lactancia. No se utilizará durante la gestación a menos que no se disponga de otra alternativa más segura. Al igual que con otros estimulantes beta₂-adrenérgicos, puede verse inhibido el parto debido al efecto relajante sobre la musculatura lisa uterina.

Lactancia

Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna. Se ha detectado sustancia activa en la leche de ratas lactantes. Por este motivo se valorará cuidadosamente en cada caso los beneficios frente a los riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareo u otras reacciones adversas similares que se abstengan de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Exacerbaciones asmáticas graves

Los ensayos clínicos controlados con placebo de un mínimo de 4 semanas de duración de tratamiento realizados con Neblik sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron Neblik (0,9% para 10 a 12 microgramos dos veces al día, 1,9% para 24 microgramos dos veces al día) que en aquellos que recibieron placebo (0,3%).

Experiencia en adolescentes y adultos con asma

En dos ensayos principales controlados, de 12 semanas de duración, realizados para la presentación a registro en US, con la participación combinada de 1.095 pacientes de 12 años de edad y mayores, se produjeron exacerbaciones asmáticas graves (empeoramiento agudo del asma dando como resultado la

hospitalización) más comúnmente con Neblik 24 microgramos dos veces al día (9/271, 3,3%) que con Neblik 12 microgramos dos veces al día (1/275, 0,4%), placebo (2/277, 0,7%), o albuterol (2/272, 0,7%).

Teniendo en cuenta esta observación, se realizó un ensayo clínico posterior en el que participaron 2.085 pacientes para comparar los efectos adversos graves relacionados con el asma en los grupos de dosis superior e inferior. Los resultados de este ensayo de 16 semanas no mostraron una relación aparente con la dosis para Neblik. El porcentaje de pacientes con exacerbaciones asmáticas graves en este estudio, fue un poco más elevado para Neblik que para placebo (para los tres grupos de tratamiento doble ciego: Neblik 24 microgramos dos veces al día (2/527, 0,4%), Neblik 12 microgramos dos veces al día (3/527, 0,6%) y placebo (1/514, 0,2%) y para el grupo de tratamiento abierto: Neblik 12 microgramos dos veces al día más un máximo de dos dosis adicionales al día (1/517, 0,2%).

Experiencia en niños a partir de 5 años de edad con asma

Se investigó la seguridad de Neblik 12 microgramos dos veces al día comparado con Neblik 24 microgramos dos veces al día y placebo, en un ensayo clínico de 52 semanas de duración, doble ciego, randomizado, multicéntrico, extenso, en el que participaron 518 niños con asma (de 5 a 12 años de edad) con la necesidad de tratamiento diario con broncodilatadores y antiinflamatorios. Se observaron exacerbaciones asmáticas graves en un mayor número de niños que recibieron Neblik 24 microgramos dos veces al día (11/171, 6,4%) o Neblik 12 microgramos dos veces al día (8/171, 4,7%) que en niños que recibieron placebo (0/176, 0,0%).

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasifican en orden descendiente de frecuencias tal y como se describe a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras:	
Hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida:	Hipopotasemia*, hiperglucemia*
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, temblor
Poco frecuentes:	Mareo
Muy rara:	Disgeusia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia
Muy rara:	Edema periférico
Raras:	Angina de pecho*, QT prolongado en el electrocardiograma*
Frecuencia no conocida:	Fibrilación atrial*, extrasístoles ventriculares*, taquiarritmia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Broncoespasmo, incluyendo broncoespasmo paradójico,

irritación de garganta	
Frecuencia no conocida:	Tos*
Trastornos gastrointestinales	
Muy rara:	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida:	Erupción cutánea*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Calambres musculares, mialgia
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida:	Aumento de la presión sanguínea (incluyendo hipertensión)*

*Estas reacciones adversas se notificaron en pacientes tratados con Neblik durante la etapa postcomercialización.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Una sobredosificación de Neblik probablemente producirá los efectos típicos de los estimulantes beta₂-adrenérgicos: náuseas, vómitos, cefalea, temblor, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia, hipertensión.

Tratamiento

Está indicado el tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves deberá procederse a la hospitalización.

Puede considerarse la posibilidad de utilizar un betabloqueante cardioselectivo, pero únicamente bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución ya que existe el riesgo de provocar un broncoespasmo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Formoterol, código ATC: R03AC13

Formoterol es un estimulante beta₂-adrenérgico selectivo. En pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias, ejerce un efecto broncodilatador de rápida instauración (1-3 min.) que perdura de forma todavía significativa a las 12 horas de la inhalación. A dosis terapéuticas los efectos cardiovasculares son mínimos y ocurren sólo ocasionalmente.

Formoterol inhibe la liberación de histamina y leucotrienos del pulmón humano sensibilizado pasivamente. En experimentación animal se han observado algunas propiedades antiinflamatorias tales como la inhibición del edema y de la acumulación celular inflamatoria.

Los ensayos *in vitro* en tráqueas de cobayas indicaron que el formoterol racémico y sus enantiómeros (R,R) y (S,S) son agonistas altamente selectivos de los receptores beta₂ adrenérgicos. El enantiómero (S,S) fue de 800 a 1.000 veces menos potente que el enantiómero (R,R) y no afectó a la actividad del enantiómero (R,R) en el músculo liso de la tráquea.

En el hombre, Neblik ha demostrado ser eficaz en la prevención del broncoespasmo inducido por alérgenos inhalados, ejercicio, aire frío, histamina o estimulación con metacolina.

Se ha demostrado que el formoterol administrado con el inhalador Aerolizer en dosis de 12 microgramos o 24 microgramos dos veces al día logra un rápido inicio de la broncodilatación en los pacientes con EPOC estable, que se mantiene al menos 12 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Neblik tiene un intervalo de dosis terapéutico de 12 a 24 microgramos dos veces al día. Se obtuvieron datos sobre la farmacocinética del formoterol plasmático tras la inhalación de dosis superiores a la que se recomienda para los individuos sanos y en la dosis terapéutica recomendada para los pacientes con EPOC. La excreción urinaria del formoterol inalterado utilizada como medida indirecta de la exposición sistémica, se correlaciona con los datos de disposición plasmática del fármaco. Las semividas de eliminación, calculadas para la orina y el plasma, son similares.

Absorción

Tras la inhalación de una dosis única de 120 microgramos de formoterol fumarato en voluntarios sanos, formoterol se absorbió rápidamente en el plasma, donde alcanzó una concentración máxima de 266 pmol/l a los 5 minutos de la inhalación. En los pacientes con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 ó 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de formoterol variaron entre 11,5 y 25,7 pmol/l y entre 23,3 y 50,3 pmol/l, respectivamente, a los 10 minutos, 2 horas y 6 horas de la inhalación.

Los ensayos que investigaron la excreción urinaria acumulativa del formoterol y/o de sus enantiómeros (R,R) o (S,S) indican que la cantidad de formoterol disponible en la circulación aumenta de forma proporcional a la dosis inhalada (12-96 microgramos).

Tras la inhalación de 12 ó 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día durante 12 semanas, la excreción urinaria de formoterol inalterado incrementó entre el 63 y 73% (la última con respecto a la primera dosis) en pacientes con asma y entre el 19 y el 38% en pacientes con EPOC. Esto sugiere una acumulación limitada de formoterol en plasma con dosis múltiple. No hubo una acumulación relativa de un enantiómero sobre el otro después de dosis repetidas.

Tal y como se ha descrito para otros fármacos administrados por inhalación, es probable que la mayor parte del formoterol administrado mediante inhalador sea ingerido y más tarde absorbido a partir del tracto gastrointestinal. Cuando se administraron 80 microgramos de formoterol fumarato marcado- H^3 vía oral a dos voluntarios sanos, como mínimo se absorbió el 65% del fármaco.

Distribución

La unión del formoterol a proteínas plasmáticas fue del 61 al 64% y la unión a la albúmina sérica humana fue del 34%.

No existe saturación de los lugares de unión en el rango de concentraciones alcanzado con dosis terapéuticas.

Metabolismo

Formoterol se elimina principalmente por vía metabólica, siendo la glucuronidación directa de la molécula la principal vía de metabolismo. Otra vía metabólica es la O-desmetilación seguida de glucuronidación. La sulfoconjugación del formoterol y la desformilación seguida por sulfoconjugación son vías secundarias. La existencia de numerosas isoenzimas que catalizan la glucuronidación (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 y 2B15) y la O-desmetilación (CYP2D6, 2C19, 2C9 y 2A6) del formoterol, sugiere un bajo potencial de interacción farmacológica por inhibición de alguna isoenzima específica del metabolismo de formoterol. Formoterol no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 a las concentraciones terapéuticas.

Excreción

En pacientes asmáticos y con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 ó 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día, aproximadamente el 10% y el 7% de la dosis, respectivamente, se recuperó en la orina como formoterol inalterado. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) constituyen el 40% y 60%, respectivamente, de la recuperación urinaria del formoterol inalterado, tras la administración de dosis

únicas (12-120 microgramos) a voluntarios sanos y tras la administración de dosis únicas y repetidas a pacientes asmáticos.

Tanto el principio activo como sus metabolitos se excretaron completamente del organismo; aproximadamente dos tercios de una dosis oral aparecieron en orina y un tercio en heces. El aclaramiento renal del formoterol de la sangre fue de 150 ml/min.

Tras la inhalación de una dosis única de 120 microgramos de formoterol fumarato en voluntarios sanos, la semivida de eliminación terminal del formoterol del plasma fue de 10 h, y las semividas de eliminación terminal de los enantiómeros (R,R) y (S,S), calculadas a partir de las tasas de excreción urinarias, fueron de 13,9 y 12,3 h, respectivamente.

Poblaciones especiales

Sexo: La farmacocinética de formoterol, tras la corrección por el peso corporal, no presentó variaciones significativas entre varones y mujeres.

Geriátrica: La farmacocinética de formoterol no ha sido estudiada en pacientes de edad avanzada.

Pediátrica: En un ensayo realizado con niños asmáticos de entre 5 y 12 años de edad que recibieron 12 ó 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día mediante inhalación durante 12 semanas, la excreción urinaria de formoterol inalterado aumentó aproximadamente entre un 18 y 84% comparado con las cantidades determinadas después de la primera dosis. La tasa de acumulación en niños no excedió a la de adultos, donde el incremento estuvo entre el 63 y el 73% (ver el epígrafe de absorción). En los niños estudiados, cerca del 6% de la dosis se recuperó en la orina como formoterol inalterado.

Insuficiencia renal o hepática: No se ha estudiado la farmacocinética del formoterol en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis

Se han llevado a cabo ensayos de mutagenicidad que cubrían un amplio número de variables finales experimentales. No se encontraron efectos genotóxicos en ninguno de los ensayos *in vitro* e *in vivo* efectuados.

Cancerogénesis

De los resultados de los estudios de dos años de duración en ratas y ratones se concluye que formoterol no tiene potencial cancerogénico.

Los ratones macho tratados con dosis muy elevadas mostraron una incidencia ligeramente superior de tumores benignos de las células subcapsulares adrenales. No obstante, estos hallazgos no se observaron en un segundo ensayo de alimentación en ratones, en el cual, los cambios patológicos consistieron en una mayor incidencia de tumores benignos del músculo liso en el aparato genital femenino y de tumores hepáticos en ambos sexos con las dosis elevadas. Los tumores del músculo liso son un efecto conocido de los agonistas beta cuando se administra a roedores a dosis elevadas.

Los dos estudios en ratas cubrían diferentes rangos de dosis y mostraron un aumento de leiomiomas mesováricos. Estos neoplasmas benignos están típicamente asociados a tratamientos de larga duración en ratas con dosis elevadas de fármacos beta₂-adrenérgicos. También se observó un aumento en la incidencia de quistes ováricos y tumores benignos de las células de la granulosa/teca; sin embargo, los efectos de los agonistas beta sobre el ovario de ratas son también conocidos y muy probablemente específicos de roedores. En el primer estudio con las dosis más altas se observaron otros tipos de tumores aunque con la misma incidencia que la de la población histórica de control. Estos tumores no aparecieron con dosis más bajas.

En el segundo estudio en ratas, el aumento en la incidencia de tumores no fue estadísticamente significativo en ningún caso en el grupo de dosis más baja, dosis que daba lugar a una exposición sistémica unas 10 veces superior a la esperada con la dosis máxima de formoterol recomendada en el hombre.

En vista de ello y de la ausencia de efecto mutagénico, se considera que el uso terapéutico de formoterol no presenta riesgo cancerogénico.

Toxicidad en la reproducción

Las pruebas con animales no han mostrado efectos teratógenos. Después de la administración oral, formoterol se excretó en la leche de ratas lactantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (la cual contiene proteínas de la leche), gelatina, tinta negra de grado farmacéutico.

6.2 Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original (envase blister) junto con el inhalador para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Alu/Alu (AL/PA/AL/PVC).

Blister con 60 cápsulas + un dispositivo para inhalación.

Inhalador CE. El dispositivo para inhalación se halla en conformidad con la Directiva 93/42/CEE.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para asegurar la administración correcta del fármaco, un médico u otro profesional sanitario debe:

- Mostrar al paciente como utilizar el inhalador.
- Dispensar las cápsulas únicamente junto con el inhalador.

- Advertir al paciente que las cápsulas son únicamente para vía inhalatoria y no para tragar.

Las instrucciones de uso detalladas se incluyen en el prospecto para el paciente.

Se debe advertir al paciente que la cápsula de gelatina puede fragmentarse y pequeñas piezas de la misma puedan alcanzar la boca o garganta después de la inhalación. La tendencia a que esto ocurra es mínima si no se perfora la cápsula más que una vez. No obstante, la cápsula está fabricada de gelatina comestible, que no es perjudicial para la salud.

Las cápsulas deben ser retiradas del blister **sólo** inmediatamente antes de su uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma S.A.
Paseo del Club Deportivo nº1 Bloque 14,
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.276

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

Septiembre 2003.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2013.