FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLICOPIRRONIO/FORMOTEROL FUMARATO 12,5/12,0 POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS

Tabla de contenido

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
3. FORMA FARMACEUTICA
4. DATOS CLÍNICOS
   4.1 Indicaciones terapéuticas
   4.2 Posología y forma de administración
   4.3 Contraindicaciones
   4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso
   4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
   4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia
   4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
   4.8 Efectos indeseables
   4.9 Sobredosis
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
   5.1 Propiedades farmacodinámicas
   5.2 Propiedades farmacocinéticas
   5.3 Datos de seguridad preclínicos
6. DATOS FARMACÉUTICOS
   6.1 Lista de excipientes
   6.2 Incompatibilidades
   6.3 Duración
   6.4 Precauciones especiales de almacenamiento
   6.5 Naturaleza y contenido del contenedor
   6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GLICOPIRRONIO/FORMOTEROL FUMARATO 12,5/12,0 POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Combinación de dosis fija de glicopirronio 12,5 mcg y fumarato de formoterol 12 mcg en polvo para inhalación

Cada cápsula contiene:
Glicopirrolato USP equivalente a
glicopirronio 12.5mcg
Fumarato de formoterol USP.....12mcg

3.FORMA FARMACEUTICA

Polvo para inhalación (En cápsula)

4.DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación está indicada como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
La combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación no está indicada para el alivio del deterioro agudo de la EPOC.

4.2 Posología y método de administración

Sólo para inhalación oral. No ingiera las cápsulas, ya que no se obtendrán los efectos deseados en los pulmones. Las cápsulas sólo deben usarse con el dispositivo inhalador.

La dosis recomendada es la inhalación del contenido de una cápsula dos veces al día mediante el inhalador.

Se recomienda administrar una combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación, a la misma hora del día todos los días (1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la noche). No se recomienda la administración más frecuente o un mayor número de inhalaciones (más de 1 cápsula, dos veces al día) de una combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación.

Uso en poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Pacientes geriátricos:
Según los datos disponibles, no se justifica ningún ajuste de la dosis de glicopirronio o formoterol en pacientes geriátricos. Los datos disponibles sobre formoterol de ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que la dosis deba ser diferente a la de otros adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. La combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m2), incluidos aquellos con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, si el beneficio esperado supera el riesgo potencial ya que la exposición sistémica al glicopirronio puede aumentar en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del glicopirronio y el fumarato de formoterol.

Pacientes pediátricos:
La combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación no está indicada para su uso en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo para inhalación en pacientes pediátricos.

Método de administración
Sólo para uso por inhalación oral.
Las cápsulas deben administrarse únicamente con el dispositivo Instahaler-P.
Las cápsulas sólo deben retirarse del envase inmediatamente antes de su uso.
Las cápsulas no se deben tragar.
Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar correctamente el medicamento. A los pacientes que no experimenten una mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalarlo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No para uso agudo
La FDC de glicopirronio/formoterol no está indicada para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate en episodios agudos de EPOC.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Asma

La FDC de glicopirronio/formoterol no debe usarse para tratar el asma.

Broncoespasmo paradójico

En estudios clínicos, no se observó broncoespasmo paradójico con la FDC de glicopirronio/formoterol en la dosis recomendada. Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y considerar otros tratamientos.

No para uso agudo

La FDC de glicopirronio/formoterol no está indicada para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Efectos cardiovasculares

Se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por, fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluidos glicopirronio o formoterol. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada clínicamente significativa. La FDC de glicopirronio/formoterol debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

También se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis, prolongación conocida o sospechada del intervalo QTc.

Glicopirronio

Deterioro de la enfermedad y episodios agudos

El glicopirronio no debe iniciarse en pacientes durante episodios de EPOC con deterioro agudo o potencialmente mortales. El glicopirronio no se ha estudiado en sujetos con EPOC con deterioro agudo. El inicio de glicopirronio en este contexto no es apropiado.

El glicopirronio no debe utilizarse para el alivio de los síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado el glicopirronio para el alivio de los síntomas agudos y no se deben utilizar dosis adicionales para ese fin. Los síntomas agudos deben tratarse con inhalación de un agonista beta2 de acción corta.

La EPOC puede deteriorarse de forma aguda en un período de horas o de forma crónica durante varios días o más. Si el glicopirronio ya no controla los síntomas de broncoconstricción; un agonista beta2 de acción corta inhalado por el paciente se vuelve menos eficaz; o el paciente necesita más inhalación de lo habitual de un agonista beta2 de acción corta, estos pueden ser marcadores de deterioro de la enfermedad. En este contexto, se debe realizar de inmediato una reevaluación del paciente y del régimen de tratamiento de la EPOC. En esta situación no es apropiado aumentar la dosis diaria de glicopirronio más allá de la dosis recomendada.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, el glicopirronio puede producir broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico después de la administración de glicopirronio, se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta; se debe suspender inmediatamente el glicopirronio e instaurar una terapia alternativa.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han informado reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de glicopirronio. Si se producen signos que sugieren reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluyendo dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara), urticaria o erupción cutánea, se debe suspender inmediatamente el glicopirronio e instaurar una terapia alternativa. El glicopirronio debe utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad grave a las proteínas de la leche.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado

El glicopirronio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. Los médicos y los pacientes deben estar alerta ante los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo cerrado (ej., dolor o malestar ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos debido a congestión conjuntival y edema corneal). Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Empeoramiento de la retención urinaria

El glicopirronio debe utilizarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas de retención urinaria (ej., dificultad para orinar, dolor al orinar), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Fumarato de formoterol

Condiciones concomitantes

Se requiere cuidado y supervisión especial, con énfasis en los límites de dosis en pacientes que reciben formoterol cuando puedan existir las siguientes condiciones:

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado, descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tirotoxicosis u otros trastornos cardiovasculares graves, como taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Formoterol puede inducir una prolongación del intervalo QTc. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc y en pacientes tratados con medicamentos que afectan el intervalo QTc.
Se debe tener precaución al coadministrar teofilina y formoterol en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes.Debido al efecto hiperglucemiante de los estimulantes β2, incluido el formoterol, se recomiendan controles adicionales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Hipopotasemia
El tratamiento con agonistas β2, incluido el formoterol, puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en asma grave ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia y el tratamiento concomitante. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

Broncoespasmo paradójico
Al igual que con otras terapias de inhalación, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, se debe suspender inmediatamente el tratamiento y sustituirlo por una terapia alternativa.

Este medicamento contiene menos de 500 microgramos por dosis administrada. Esta cantidad normalmente no causa problemas en pacientes intolerantes a la lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Laponia o malabsorción de glucosa - galactosa no deben tomar este medicamento.

Vía de administración incorrecta
Ha habido informes de pacientes que tragaron por error cápsulas de formoterol en lugar de colocarlas en el dispositivo de inhalación. La mayoría de estas ingestiones no se asociaron con efectos secundarios. Los proveedores de atención médica deben discutir con el paciente cómo usar correctamente el formoterol. Si un paciente al que se le receta formoterol no experimenta una mejoría respiratoria, el proveedor de atención médica debe preguntarle cómo está usando formoterol.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glicopirronio

Estudios de inhibición in vitro.

Los estudios de inhibición in vitro demostraron que el glicopirrolato no tiene capacidad relevante para inhibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de eflujo MDR1, MRP2 o MXR, y los transportadores de recaptación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática in vitro no indicaron una inducción clínicamente relevante por parte del glicopirrolato para ninguna de las isoenzimas del citocromo P450 analizadas, así como para UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se cree que contribuye a la excreción renal de glicopirrolato, aumentó la exposición sistémica total (AUC) al glicopirrolato en un 22 % y disminuyó el clearence o renal en un 23 %.

Simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides

En estudios clínicos, la administración concomitante de broncodilatadores simpaticomiméticos (beta agonistas) de acción corta y larga (incluido indacaterol), metilxantinas y esteroides orales e inhalados con glicopirronio no mostró aumentos en las reacciones adversas al medicamento.

Anticolinérgicos

Existe la posibilidad de que se produzca una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos utilizados concomitantemente. Por lo tanto, evite la administración concomitante de glicopirronio con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, ya que esto puede provocar un aumento de los efectos anticolinérgicos indeseables.

Fumarato de formoterol

No hay datos clínicos que respalden los consejos que se dan a continuación, pero al considerar los primeros principios se podrían esperar las siguientes interacciones:

Fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y eritromicina pueden asociarse con una prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de arritmia ventricular.

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos indeseables del formoterol y puede requerir un ajuste de la dosis.

La administración de formoterol a pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa, macrólidos o antidepresivos tricíclicos debe realizarse con precaución, ya que puede potenciarse la acción de los estimulantes ß2-adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β2. La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (por ejemplo, en pacientes tratados con digitálicos).

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

Los efectos broncodilatadores del formoterol pueden potenciarse con fármacos anticolinérgicos.

Los bloqueadores β-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del formoterol. Por lo tanto, formoterol no debe administrarse junto a bloqueadores ß-adrenérgicos (incluidos gotas para los ojos), a menos que existan razones de peso para su uso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Glicopirronio*:*
No existen estudios adecuados y bien controlados con glicopirronio en mujeres embarazadas. Se recomienda a las mujeres que contacten a su médico si quedan embarazadas mientras toman glicopirrolato.

En estudios de reproducción animal, no hubo evidencia de daño fetal o anomalías estructurales en ratas Wistar o conejos blancos de Nueva Zelanda en dosis inhaladas de aproximadamente 1.400 y 530 veces, respectivamente, la dosis humana máxima recomendada (MRHD de 31,2 mcg) en un área bajo la base de la curva (AUC) *(ver Datos).*

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas
Trabajo de parto o parto
Se desconoce el efecto potencial del glicopirrolato sobre el trabajo de parto y el parto. El glicopirrolato debe usarse durante el trabajo de parto y el parto sólo si el beneficio potencial para la paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos

Datos de animales

En estudios de desarrollo embriofetal, ratas Wistar preñadas recibieron dosis inhaladas diarias de glicopirrolato, durante el período de organogénesis desde los días 7 a 17 de gestación, a exposiciones de hasta 1.400 veces la MRHD (sobre la base del AUC con dosis inhaladas maternas de hasta 3,83 mg /kg) y conejas blancas de Nueva Zelanda preñadas recibieron dosis inhaladas diarias de glicopirrolato, durante el período de organogénesis desde los días 7 al 19 de gestación, con exposiciones de hasta 530 veces la MRHD sobre la base del AUC con dosis inhaladas maternas de hasta 4,4 mg/kg). El glicopirrolato no produjo evidencia de teratogenicidad en ratas Wistar o conejos blancos de Nueva Zelanda a exposiciones de hasta aproximadamente 1400 y 530 veces, respectivamente, la MRHD.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas Wistar preñadas, se administró glicopirrolato por vía subcutánea diariamente durante los períodos de organogénesis y lactancia desde el día 6 de gestación hasta el día 23 de lactancia con exposiciones de hasta 1100 veces la MRHD (sobre la base del AUC con dosis subcutáneas maternas), hasta 1,88 mg/kg/día). El glicopirrolato no tuvo efectos sobre el desarrollo físico, neurológico o reproductivo en ratas después de exposiciones de hasta aproximadamente 1100 veces la MRHD.

Fumarato de formoterol

No se revelaron efectos teratogénicos en pruebas con animales. En estudios con animales, el formoterol ha provocado pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia posnatal temprana y del peso al nacer. Los efectos aparecieron con exposiciones sistémicas considerablemente más altas que las alcanzadas durante la fase clínica usando formoterol Sin embargo, hasta que se adquiera más experiencia, no se recomienda el uso de formoterol durante el embarazo (especialmente al final del embarazo o durante el parto), a menos que no exista una alternativa. Como ocurre con cualquier medicamento, sólo se debe considerar su uso durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo para el feto.

Madres lactantes

Glicopirronio

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de glicopirrolato o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, en un estudio con ratas lactantes, el glicopirrolato estuvo presente en la leche *(ver Datos).*

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de glicopirrolato de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido al glicopirrolato o a la afección materna subyacente.

Datos

Datos de animales

Se detectaron glicopirrolato y sus metabolitos en la leche de ratas lactantes después de una única inyección intravenosa de 4 mg/kg de glicopirrolato radiomarcado.

Fumarato de formoterol

En estudios reproductivos en ratas, el fumarato de formoterol se excretó en la leche. No se sabe si el fumarato de formoterol se excreta en la leche humana, pero debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución si se administra fumarato de formoterol a mujeres lactantes. No existen estudios bien controlados en humanos sobre el uso de fumarato de formoterol en madres lactantes.

Fertilidad

Glicopirronio

Se observó deterioro de la fertilidad en ratas Wistar machos y hembras con una dosis subcutánea de 1,88 mg/kg/día (aproximadamente 1900 y 1100 veces, respectivamente, la MRHD según el AUC) según los hallazgos de disminución de los sitios de implantación y fetos vivos. No se observaron efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra con una dosis subcutánea de 0,63 mg/kg/día, aproximadamente 350 veces la MRHD en función del AUC.

Fumarato de formoterol

No hay datos disponibles sobre el efecto del formoterol sobre la fertilidad humana. No se observó ningún deterioro de la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que experimenten mareos u otros efectos secundarios similares que se abstengan de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Fumarato de glicopirronio/formoterol dihidrato DPI (12,5/12 mcg)

Se llevó a cabo un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, comparativo, prospectivo, multicéntrico y paralelo para evaluar la eficacia y seguridad de la FDC de glicopirronio/fumarato de formoterol dihidrato DPI (12,5/12 mcg) administrado como una única inhalación, dos veces al día, en comparación con la administración única una vez al día de Glenmark AirzTM en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se incluyó un total de 330 sujetos aleatorizados en la población de seguridad. En general, la incidencia de EAs en la población de seguridad fue baja (39,7 %; 131/330) y comparable entre los 2 grupos de tratamiento (37,8 % [62/164] en el grupo de glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato versus 41,6 % [69/166] en el grupo Glenmark AirzTM). La mayoría de los EAs fueron de intensidad leve o moderada.

La incidencia de TEAEs fue baja (36,1 %; 119/330) y comparable entre los 2 grupos de tratamiento (34,1 % en el grupo de glicopirronio/formoterol fumarato deshidratado versus 38,0 % en el grupo de Glenmark AirzTM). La mayoría de los TEAEs fueron de intensidad leve o moderada y no estaban relacionados con el fármaco del estudio.

Entre los sujetos que recibieron glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato, los TEAEs notificados con más frecuencia (que ocurrieron en al menos cinco sujetos) por PT en orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (9 [5,5 %]), pirexia (8 [4,3 %]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7 [4,3%]), infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,7%] cada una), y diarrea y vómitos (5 [3,0%] cada una). En el grupo de Glenmark AirzTM, los EAs notificados con más frecuencia (que ocurrieron en al menos cinco sujetos) por PT en orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (12 [7,2 %]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10 [6,0 %]), pirexia (8 [4,8%]), dolor, infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,6%] cada uno) y estreñimiento (5 [3,0%]).

La incidencia de TEAEs relacionados con el fármaco del estudio fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (6,7 % en el grupo de glicopirronio/fumarato de formoterol dihidrato versus 9,0 % en el grupo de Glenmark AirzTM). En el grupo de glicopirronio/fumarato de formoterol dihidrato, los TEAEs relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0 %]), dolor abdominal y diarrea (3 [1,8 %] cada uno), vómitos y retención urinaria (2 [1,2 %] cada uno) e insomnio (1 [0,6%]). En el grupo de Glenmark AirzTM, los TEAEs relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), retención urinaria (3 [1,8%]), dolor abdominal y pirexia (2 [1,2%] cada uno), dolor, temblor, insomnio, proteinuria y estenosis uretral (1 [0,6%] cada una).

Glicopirronio

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Broncoespasmo paradójico
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
- Empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado
- Empeoramiento de la retención urinaria

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La base de datos de seguridad de glicopirronio (glicopirrolato) incluyó a 3415 sujetos con EPOC en cuatro ensayos de función pulmonar de 12 semanas y un estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas. Un total de 1202 sujetos recibieron tratamiento con glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de glicopirronio) dos veces al día (BID). Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en los cuatro ensayos de 12 semanas y el único ensayo de 52 semanas.

Pruebas de 12 semanas

La incidencia de reacciones adversas asociadas con el glicopirronio en la siguiente tabla se basa en cuatro ensayos controlados con placebo de 12 semanas de duración en 2908 sujetos con EPOC. En la población total, el 61,2% de los pacientes padecía EPOC moderada y el 37,8% EPOC grave. En estos ensayos, 951 sujetos recibieron 15,6 mcg de glicopirrolato dos veces al día (glicopirronio 12 mcg), 511 sujetos recibieron 27,5 mcg de indacaterol dos veces al día, 508 sujetos recibieron una combinación de dosis fija de indacaterol/glicopirrolato 27,5 mcg/15,6 mcg dos veces al día y 938 sujetos recibieron placebo. En general, el 62% eran hombres, el 90% eran caucásicos y la edad media fue de 63 años (entre 41 y 89 años). En esta población, el 53% fueron identificados como fumadores actuales con un historial de tabaquismo promedio de 48 paquetes-año.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 2% y mayor que el placebo) fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis.

La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2,4% para los pacientes tratados con glicopirronio y del 3,8% para los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas con glicopirronio (incidencia mayor o igual al 1% y mayor que placebo) en pacientes con EPOC Infección del tracto urinario	13 (1,4)	12 (1,3)
Sinusitis	13 (1,4)	7 (0,7)
Dolor orofaríngeo	17 (1,8)	11 (1.2)

Reacción adversa	**Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de glicopirronio) BID (N=951) norte (%)**	**Placebo (N=938) norte (%)**
Infección del tracto respiratorio superior	32 (3,4)	22 (2,3)
Nasofaringitis	20 (2,1)	18 (1,9)

Otras reacciones adversas que ocurren con más frecuencia con glicopirronio que con placebo, pero con una incidencia inferior al 1% incluyen: erupción cutánea, prurito, gastroenteritis, hipersensibilidad, fibrilación auricular, insomnio, dolor en las extremidades, disuria, vómitos, tos productiva y diabetes mellitus/ hiperglucemia.

Prueba de 52 semanas

En un ensayo de seguridad a largo plazo, 507 sujetos fueron tratados durante hasta 52 semanas con glicopirrolato 15,6 mcg dos veces al día o indacaterol 75 mcg una vez al día. Las características demográficas y basales del ensayo de seguridad a largo plazo fueron similares a las de los ensayos de eficacia controlados con placebo descritos anteriormente. Las reacciones adversas informadas en el ensayo de seguridad a largo plazo coincidieron con las observadas en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas. Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 2% en el grupo que recibió 15,6 mcg de glicopirrolato dos veces al día y que excedieron la frecuencia de 75 mcg de indacaterol una vez al día en este ensayo fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal superior, fatiga, bronquitis, neumonía, rinitis, dolor de espalda, artralgia, disnea y sibilancias.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de glicopirrolato posterior a la aprobación en todo el mundo, en dosis superiores a las recomendadas. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los medicamentos. Estas reacciones adversas son: angioedema, broncoespasmo paradójico y disfonía.

Fumarato de formoterol

Las reacciones adversas (tabla a continuación) se clasifican en orden descendente de frecuencia, de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, <1/1.000); muy raro (< 1/10.000); desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raro:	Hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, edema angioneurótico)
Raro	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, broncoespasmo, exantema, urticaria, prurito.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Raro	hipopotasemia,
Muy raro	hiperglucemia
Desórdenes psiquiátricos	
Poco común:	Agitación, ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso central	
Común:	Dolor de cabeza, temblor

Poco común:	Mareo
Muy raro:	Disgeusia
Trastornos cardíacos	
Común:	Palpitaciones
Poco común:	Taquicardia
Raro:	Arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
Muy raro:	Edema periférico. Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco común: Desconocido:	Broncoespasmo, irritación de garganta, incluido broncoespasmo paradójico, exacerbación aguda del asma* Tos**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Desconocido:	Erupción**
Desórdenes gastrointestinales	
Pococomún :Raro:	Boca seca Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco común:	Calambres musculares, mialgia
Investigaciones	
Desconocido	Aumento de la presión arterial (incluida la hipertensión)**
Trastornos vasculares	
Muy raro	Variaciones en la presión arterial

*El porcentaje de pacientes con exacerbaciones graves del asma en los estudios clínicos fue mayor con formoterol que con placebo, y el mayor desequilibrio numérico se observó en niños de 5 a 12 años.
** Estos eventos adversos se informaron en pacientes tratados con formoterol durante la experiencia post-comercialización.

Como ocurre con todos los tratamientos por inhalación, en casos muy raros puede producirse broncoespasmo paradójico. El tratamiento con agonistas β2 puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas lácteas. Estos pueden causar reacciones alérgicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar de las reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre sobredosis con una combinación de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol en polvo; sin embargo, a continuación, se proporcionan datos sobre sobredosis con ambos fármacos de forma individual:Glicopirronio

Una sobredosis de glicopirrolato puede provocar signos y síntomas anticolinérgicos como náuseas, vómitos, mareos, aturdimiento, visión borrosa, aumento de la presión intraocular (que causa dolor, alteraciones de la visión o enrojecimiento del ojo), estreñimiento o dificultades para orinar.
Ingestión accidental: La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de glicopirrolato es poco probable debido a la baja biodisponibilidad oral (alrededor del 5%).

Fumarato de formoterol

Síntomas

Hasta la fecha no existe experiencia clínica sobre el manejo de la sobredosis; sin embargo, una sobredosis de formoterol probablemente provocaría efectos típicos de los agonistas β2-adrenérgicos: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, temblores, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmia ventricular, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia, intervalo QTc prolongado, hipertensión.

Tratamiento

Está indicado tratamiento de soporte y sintomático. Los casos graves deben ser hospitalizados. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo con extrema precaución, ya que el uso de bloqueadores betaadrenérgicos puede provocar broncoespasmo. Se debe controlar el potasio sérico.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio.
Código ATC: R03AL07

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos de Glicopirronio

Mecanismos de acción

El glicopirrolato es un antagonista muscarínico de acción prolongada que a menudo se denomina anticolinérgico. Tiene afinidad similar por los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías respiratorias, presenta efectos farmacológicos mediante la inhibición del receptor M3 en el músculo liso, lo que provoca broncodilatación. El carácter competitivo y reversible del antagonismo se demostró con receptores de origen humano y animal; y con preparaciones de órganos aislados. En estudios preclínicos in vitro e in vivo, la prevención de los efectos broncoconstrictores inducidos por la metacolina dependió de la dosis y duró más de 24 horas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. La broncodilatación tras la inhalación de glicopirronio es predominantemente un efecto específico del sitio.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

El efecto del glicopirrolato (glicopirronio 12,5 mcg) sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorizado con placebo y con control positivo, doble ciego, de dosis única, cruzado y exhaustivo de QTc en 73 sujetos sanos. A una dosis 16 veces mayor que la dosis terapéutica diaria, el glicopirrolato (glicopirronio 12,5 mcg) no prolongó el QTc en ningún grado clínicamente relevante.

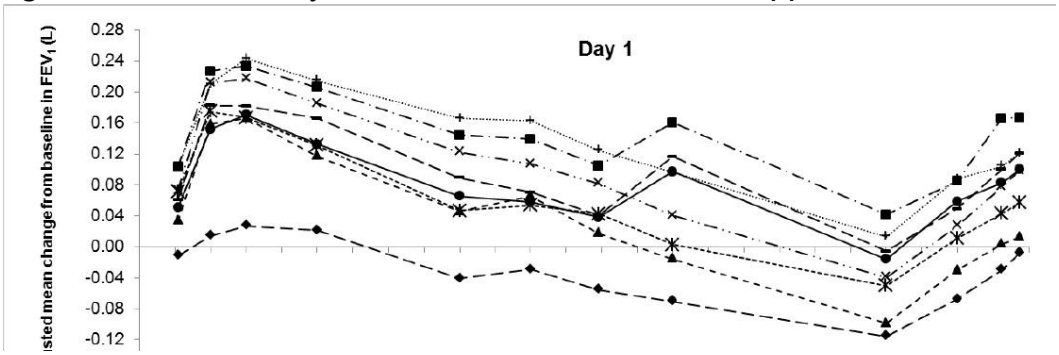
Estudios clínicos

La seguridad y eficacia del glicopirrolato (glucopirronio) fue evaluada en un programa de desarrollo clínico que incluyó 2 ensayos de rango de dosis, 4 ensayos de eficacia y seguridad de 12 semanas de duración (controlados con placebo) y un ensayo de seguridad a largo plazo de 52 semanas. Dos de estos ensayos de eficacia y seguridad se realizaron en apoyo del programa de desarrollo clínico de la combinación de indacaterol/glipirrolato, incluyeron brazos de tratamiento de 15,6 mcg de glicopirrolato dos veces al día (BID) y están incluidos en la base de datos de seguridad general. Por lo tanto, la eficacia del glicopirronio se basa principalmente en los ensayos de rango de dosis en 471 sujetos con EPOC y los 2 ensayos confirmatorios controlados con placebo en 867 sujetos con EPOC.

Ensayo de rango de dosis

La selección de la dosis de glicopirrolato en la EPOC estuvo respaldada por un estudio cruzado de 2 períodos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 28 días de duración que evaluó 7 dosis de glicopirrolato (15,6 mcg, 31,2 mcg, 62,4 mcg y 124,8 mcg una vez administradas) al día (QD) y 15,6 mcg, 31,2 mcg y 62,4 mcg dos veces al día) o placebo en 388 sujetos con EPOC. Las diferencias en el FEV1 mínimo con respecto al valor inicial después de 28 días en comparación con el placebo para las dosis de 15,6 mcg, 31,2 mcg, 62,4 mcg y 124,8 mcg una vez al día y para las dosis de 15,6 mcg, 31,2 mcg y 62,4 mcg dos veces al día fueron de 0,083 L (95% IC: 0,030, 0,136), 0,098 l (0,048, 0,148), 0,090 l (0,038, 0,142), 0,176 L (0,132, 0,220), 0,139 L (0,089, 0,189), 0,167 L (0,115, 0,219) y 0,177 L (0,132, 0,222), respectivamente. Los resultados del rango de dosis respaldaron la evaluación de glicopirrolato 15,6 mcg dos veces al día en los ensayos confirmatorios de la EPOC.

Figura 1: Cambio medio ajustado desde el valor inicial en FEV1 (L) durante 24 horas en los días 1



Ensayos confirmatorios

El programa de desarrollo clínico del glicopirrolato (glicopirronio) incluyó dos (ensayo 1 y ensayo 2) ensayos similares de 12 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos en sujetos con EPOC diseñados para evaluar la eficacia del glicopirrolato (glicopirronio) sobre la función pulmonar.

Los ensayos de 12 semanas trataron a 867 sujetos que tenían un diagnóstico clínico de EPOC, tenían 40 años de edad o más, tenían antecedentes de fumar más de 10 paquetes-año, tenían un FEV1 post--broncodilatador mayor o igual al 30% y menos del 80% de los valores normales previstos, tenían una relación FEV1/FVC inferior a 0,7 y eran sintomáticos según lo determinado por un Puntaje modificado del consejo de investigación médica (mMRC) mayor o igual a 2. De los 867 sujetos incluidos en el análisis de eficacia, el 58 % eran hombres y el 89 % eran caucásicos. Tenían una edad media de 63 años y un historial de tabaquismo promedio de 53 paquetes-año, con el 57% identificados como fumadores actuales y el 29% usando corticosteroides inhalados. En el momento de la selección, el porcentaje medio de FEV1 predicho post-broncodilatador fue del 55 % (rango: 30 % a 83 %), el porcentaje medio de FEV1/FVC post-broncodilatador fue del 51 % (rango: 24 % a 69 %) y el porcentaje medio de FEV1/FVC post-broncodilatador fue del 51 % (rango: 24 % a 69 %) la reversibilidad fue del 20% (0% a 169%).

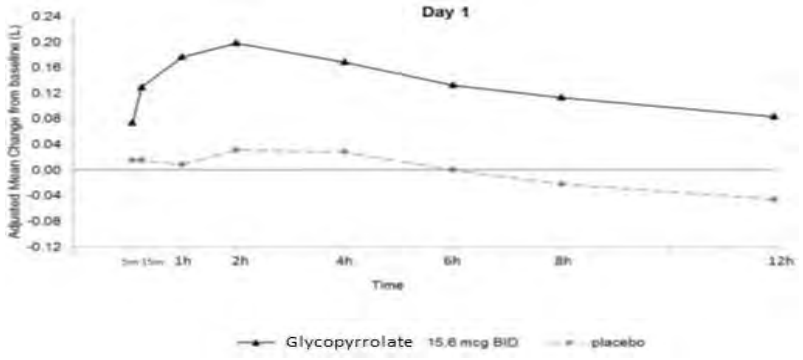
El ensayo 1 y el ensayo 2 evaluaron glicopirrolato 15,6 mcg dos veces al día y placebo dos veces al día. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el valor inicial en el AUC0-12 h del FEV1 después de la dosis de la mañana en el día 85 (definido como el cambio medio del FEV1 desde el valor inicial durante 0 a 12 horas dividido por 12 horas) en comparación con el placebo. En ambos ensayos, el glicopirrolato dos veces al día demostró un mayor aumento en el cambio medio desde el inicio en el FEV1 AUC0-12h en comparación con el placebo.

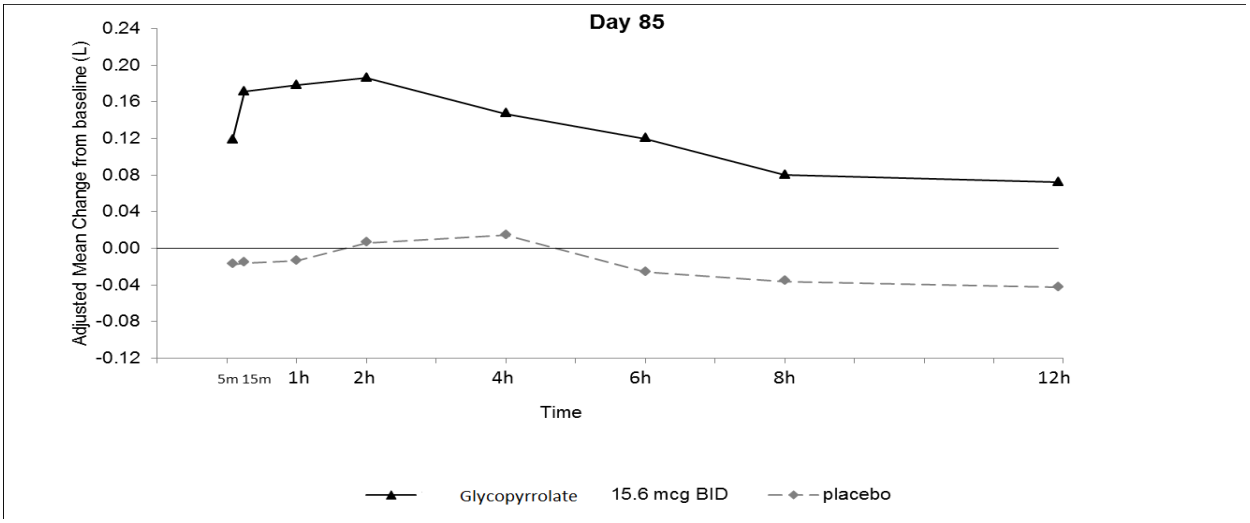
Tabla 2: Cambio medio de mínimos cuadrados (LS) desde el inicio en el FEV_1(L) $AUC_{(0-12h)}$en el día 85 enEnsayos 1 y 2 (población por intención de tratar)

Tratamiento	N	Cambio desde el inicio Media LS (ES)	Comparación	Diferencia de tratamiento Media LS (ES)	(IC del 95%)
Prueba 1					
Glicopirrolato (Glicopirronio) Polvo para Inhalación	222	0,125 L (0,0162)	**glicopirrolato (**glicopirronio) Polvo para Inhalación - Placebo	0,139 l (0,0225)	(0,095, 0,184)
Placebo	216	-0.014 L (0,0165)			
Prueba 2					
Glicopirrolato (Glicopirronio) Polvo para Inhalación	215	0,115 L (0,0153)	**glicopirrolato (**glicopirronio) Polvo para Inhalación - Placebo	0,123 l (0,0213)	(0,081, 0,165)
Placebo	213	- 0.008 L (0,0153)			
Abreviatura: IC, intervalo de confianza; ES, error estándar.					

En el ensayo 1 y el ensayo 2, se realizaron evaluaciones espirométricas en serie durante el intervalo de dosificación de 12 horas en todos los sujetos en los días 1 y 85. Las curvas espirométricas del ensayo 1 en los días 1 y 85 se muestran en la figura siguiente. En el ensayo 2, los resultados del polvo de glicopirronio para inhalación en FEV1 AUC 0-12h fueron similares a los observados en el ensayo 1.

Figura 2: Cambio medio ajustado desde el inicio en el FEV1 (L) durante 12 horas en los días 1 y 85 en el ensayo 1 (toda la población de pacientes)





El peak de FEV1 se definió como el FEV1 máximo registrado dentro de las 4 horas posteriores a la dosis de la mañana los días 1 y 85. La mejora media máxima del FEV1 desde el valor inicial para el glicopirrolato (glicopirronio) en polvo para inhalación en comparación con el placebo en el día 1 y el día 85 fue de 0,142 l y 0,163 L (ensayo 1) y 0,137 L y 0,148 L (ensayo 2), respectivamente.

En los ensayos 1 y 2, los pacientes tratados con glicopirrolato (glicopirronio) en polvo para inhalación utilizaron menos albuterol de rescate diario durante el ensayo en comparación con los pacientes tratados con placebo.

El Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) se evaluó en los Ensayos 1 y 2. En el Ensayo 1, la tasa de respuesta del SGRQ (definida como una mejora en la puntuación de 4 o más como umbral) para el brazo de tratamiento de glicopirrolato (glicopirronio) en polvo para inhalación fue del 49% en comparación con el 41% para el placebo [Odds Ratio: 1,43; IC del 95%: 0,95, 2,15]. En el ensayo 2, la tasa de respuesta al SGRQ para el brazo de tratamiento con glicopirrolato (glicopirronio) en polvo para inhalación fue del 55 % en comparación con el 42 % para el grupo de placebo [Odds Ratio: 1,78; IC 95%: 1,17, 2,71].

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia del polvo de glicopirronio para inhalación en pacientes pediátricos. El polvo de glicopirronio para inhalación no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico
Según los datos disponibles, no se justifica ningún ajuste de la dosis de glicopirronio en polvo para inhalación en pacientes geriátricos. El polvo de glicopirronio para inhalación se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada de 75 años o más.

Del número total de sujetos en estudios clínicos de glicopirronio en polvo para inhalación, el 45% tenía 65 años o más, mientras que el 10 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad.

Fumarato de formoterol
Mecanismos de acción/Farmacodinamia
El formoterol es un potente estimulante β2-adrenérgico selectivo. Ejerce un efecto broncodilatador en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto aparece rápidamente (entre 1 y 3 minutos) y sigue siendo significativo 12 horas después de la inhalación.

En el hombre, se ha demostrado que el formoterol es eficaz para prevenir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y la metacolina.

El formoterol se ha estudiado en el tratamiento de afecciones asociadas con la EPOC y se ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida. El formoterol actúa sobre el componente reversible de la enfermedad.

Estudio clínico combinado
Glenmark llevó a cabo un ensayo clínico de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, con comparador activo y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija de inhalador de polvo seco de glicopirronio y fumarato de formoterol en comparación con Glenmark AirzTM (inhalador de polvo seco de glicopirronio). 331 sujetos con EPOC de moderada a grave fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir una combinación de dosis fija de inhalador de polvo seco de glicopirronio y fumarato de formoterol (12,5 mcg/12 mcg) dos veces al día o Glenmark AirzTM (inhalador de polvo seco de glicopirronio 50 mcg) una vez al día durante un período de tratamiento de 12 semanas. Los sujetos tenían entre 40 y 65 años, tenían antecedentes de tabaquismo de al menos 10 paquetes-año, tenían una relación FEV1/FVC post-salbutamol inferior a 0,70 y FEV1 inferior al 80% y superior o igual a 30 % de los valores normales previstos.

El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en el peak FEV1 en la semana 12. El peak FEV1 se definió como el FEV1 máximo registrado dentro de las 2 horas posteriores a la administración del ensayo del medicamento. La mejora media peak de FEV1 con respecto al valor inicial en el grupo que recibió una combinación de dosis fija de inhalador de polvo seco de glicopirronio y fumarato de formoterol fue de 318 ml (IC del 95 %: 269, 367). La mejora media peak de FEV1 desde el inicio en el grupo que recibió Glenmark AirzTM fue de 203 ml (IC del 95 %: 157, 249). El inhalador de polvo seco combinado de dosis fija

de glicopirronio y fumarato de formoterol proporcionó 115 ml (IC del 95 %: 61, 170) más de mejora en el peak FEV1 en comparación con Glenmark AirzTM. La mejora en el FEV1 mínimo en la semana 12 también fue mayor con el inhalador de polvo seco combinado de dosis fija de glicopirronio y fumarato de formoterol (mejora media 194 ml, IC del 95 %: 139, 249) en comparación con Glenmark AirzTM (mejora media 116 ml, IC del 95 %: 63, 169) (diferencia de medias = 78 ml, IC del 95 %: 15, 141). Los sujetos que recibieron una combinación de dosis fija de inhalador de polvo seco de glicopirronio y fumarato de formoterol utilizaron menos medicación de rescate y tuvieron una mayor reducción en las puntuaciones de los síntomas en comparación con el grupo que recibió Glenmark AirzTM.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Glicopirronio

Se observó una farmacocinética lineal del glicopirrolato tras la inhalación de dosis diarias de 31,2 mcg a 249,6 mcg.

Después de la inhalación oral, el glicopirrolato se absorbió rápidamente y alcanzó niveles plasmáticos máximos 5 minutos después de la dosis.

Se estimó que la biodisponibilidad absoluta del glicopirrolato era aproximadamente del 40%. Aproximadamente el 90% de la exposición sistémica después de la inhalación se debe a la absorción pulmonar y el 10% a la absorción gastrointestinal.

Después de la inhalación repetida una vez por día en pacientes con EPOC, el estado estacionario PK (farmacocinético) del glicopirrolato se alcanzó dentro de 1 semana de tratamiento. No hubo indicios de que la farmacocinética del glicopirrolato cambie con el tiempo.

Fumarato de formoterol

El formoterol tiene un rango de dosis terapéutica de 12 a 24 microgramos b.i.d (dos veces al día). Los datos sobre la farmacocinética plasmática del formoterol se recogieron en voluntarios sanos después de la inhalación de dosis superiores al rango recomendado y en pacientes con EPOC después de la inhalación de dosis terapéuticas. La excreción urinaria de formoterol inalterado, utilizada como medida indirecta de la exposición sistémica, se correlaciona con los datos de disposición plasmática del fármaco. Las vidas medias de eliminación calculadas para orina y plasma son similares.

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

Los estudios que investigaron la excreción urinaria acumulada de formoterol y/o sus enantiómeros (R,R) y (S,S), después de la inhalación de polvo seco (12-96 microgramos) o formulaciones en aerosol (12-96 microgramos), demostraron que la absorción aumentó linealmente con la dosis.

Después de 12 semanas de administración de 12 microgramos o 24 microgramos de formoterol en polvo dos veces al día, la excreción urinaria de formoterol inalterado aumentó entre un 63% y un 73% en pacientes adultos con asma, entre un 19% y un 38% en pacientes adultos con EPOC y entre un 18% y un 84% en niños., lo que sugiere una acumulación modesta y autolimitada de formoterol en plasma después de dosis repetidas.

Como se informó para otros medicamentos inhalados, es probable que alrededor del 90% del formoterol administrado con un inhalador se trague y luego se absorba en el tracto gastrointestinal. Esto significa que las características farmacocinéticas de la formulación oral se aplican en gran medida también al polvo para inhalación. Cuando se administraron por vía oral 80 microgramos de fumarato de formoterol marcado con 3H a dos voluntarios sanos, se absorbió al menos el 65% del fármaco.

Distribución

Glicopirronio

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario de glicopirrolato fue de 83 litros y el volumen de distribución en la fase terminal fue de 376 litros. La unión in vitro del glicopirronio a las proteínas plasmáticas humanas fue del 38% al 41% en concentraciones de 1 a 10 ng/ml.

Formoterol

La unión del formoterol a las proteínas plasmáticas es del 61 al 64% (el 34% principalmente a la albúmina).

No hay saturación de los sitios de unión en el rango de concentración alcanzado con dosis terapéuticas.

Metabolismo

Glicopirronio

Los estudios de metabolismo in vitro muestran que la hidroxilación del glicopirrolato da como resultado una variedad de metabolitos mono y bishidroxilados y una hidrólisis directa que da como resultado la formación de un derivado de ácido carboxílico (M9). Investigaciones adicionales in vitro demostraron que múltiples isoenzimas CYP contribuyen a la biotransformación oxidativa del glicopirrolato y es probable que la hidrólisis a M9 sea catalizada por miembros de la familia de la colinesterasa de forma pre-sistémica y/o a través del metabolismo de primer paso a partir de la fracción de dosis ingerida de inhalado por vía oral de glicopirrolato. Se encontraron conjugados de glucurónido y/o sulfato de glicopirrolato en la orina de humanos después de inhalaciones repetidas, lo que representa aproximadamente el 3% de la dosis.

Formoterol

El formoterol se elimina principalmente por metabolismo, siendo la glucuronidación directa la vía principal de biotransformación, siendo la O-desmetilación seguida de una glucuronidación adicional otra vía. Las vías menores implican la conjugación con sulfato de formoterol y la deformilación seguida de la conjugación con sulfato. Múltiples isoenzimas catalizan la glucuronidación (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 y 2B15) y la O-desmetilación (CYP2D6, 2C19, 2C9 y 2A6) del formoterol y, por tanto, el potencia del interacción farmacológica es baja. El formoterol no inhibió las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones terapéuticamente relevantes. La cinética del formoterol es similar después de la administración única y repetida, lo que indica que no hay autoinducción ni inhibición del metabolismo.

Eliminación

Glicopirronio

La eliminación renal del fármaco original representa aproximadamente del 60 % al 70 % del clearence total del glicopirrolato disponible sistémicamente, mientras que los procesos de clearence no renal representan aproximadamente del 30 % al 40 %. El clearence biliar contribuye al clearence no renal, pero se cree que la mayor parte del clearence no renal se debe al metabolismo.

Después de la inhalación de dosis únicas y repetidas una vez al día entre 62,4 mcg y 249,6 mcg de glicopirrolato por parte de voluntarios sanos y pacientes con EPOC, el clearence renal medio de glicopirrolato estuvo en el rango de 17,4 L/h y 24,4 L/h, lo que indica que la secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal del glicopirrolato.

Las concentraciones plasmáticas de glicopirrolato disminuyeron de manera multifásica. La vida media de eliminación terminal media fue mucho más larga después de la inhalación (33 a 53 horas) que después de la administración intravenosa (6,2 horas) y oral (2,8 horas).

Fumarato de formoterol

En pacientes asmáticos y con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 o 24 microgramos de fumarato de formoterol b.i.d (dos veces al día), aproximadamente el 10% y el 7% de la dosis, respectivamente, se recuperaron en la orina como formoterol inalterado. En niños asmáticos, aproximadamente el 6% de la dosis se recuperó en la orina como formoterol inalterado después de dosis múltiples de 12 y 24 microgramos. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron, respectivamente, el 40% y el 60% de la recuperación urinaria de formoterol inalterado, después de dosis únicas (12 a 120 microgramos) en voluntarios sanos y después de dosis únicas y repetidas en pacientes con asma.

Después de una dosis oral única de 3H-formoterol, el 59-62% de la dosis se recuperó en la orina y el 32-34% en las heces. El clearence renal de formoterol es de 150 ml/min.

Después de la inhalación, los datos de la cinética plasmática del formoterol y de la tasa de excreción urinaria en voluntarios sanos indican una eliminación bifásica, siendo las vidas medias de eliminación terminal de los enantiómeros (R,R) y (S,S) de 13,9 y 12,3 horas, respectivamente.
Aproximadamente entre el 6,4% y el 8% de la dosis se recuperó en la orina como formoterol inalterado, y los enantiómeros (R,R) y (S,S) contribuyeron con el 40% y el 60% respectivamente.

Poblaciones especiales

Género, edad, raza

Glicopirronio

El análisis farmacocinético poblacional no mostró evidencia de un efecto clínicamente relevante de la edad (40 a 85 años) o el peso corporal (45 a 120 kg) sobre la exposición sistémica al glicopirrolato. Además, no hubo evidencia de un efecto étnico/racial clínicamente significativo (entre sujetos caucásicos, chinos, hispanos/latinos y japoneses). El sexo, el tabaquismo y el FEV1 inicial no tienen ningún efecto aparente sobre la exposición sistémica máxima o promedio al glicopirrolato.

Fumarato de formoterol

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La farmacocinética del formoterol no se ha estudiado en la población de edad avanzada. Los datos disponibles de ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que la dosis deba ser diferente a la de otros adultos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Glicopirronio

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del glicopirrolato.
El glicopirrolato se elimina predominantemente de la circulación sistémica mediante excreción renal.

Fumarato de formoterol

No existe ninguna razón teórica para sugerir que la dosis de formoterol requiera ajuste en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, no se han generado datos clínicos que respalden su uso en estos grupos.

Pacientes con insuficiencia renal

Glicopirronio

La insuficiencia renal tiene un impacto en la exposición sistémica al glicopirrolato. Se observó un aumento medio moderado en la exposición sistémica total (AUClast) de hasta 1,4 veces en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada [GRF estimada mayor o igual a 30 ml/min/1,73 m2] y hasta 2,2 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal [GRF estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m2].

Fumarato de formoterol

No existe ninguna razón teórica para sugerir que la dosis de formoterol requiera ajuste en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no se han generado datos clínicos que respalden su uso en estos grupos.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Glicopirronio

Carcinogénesis, mutagénesis.

El glicopirrolato no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en un estudio de inhalación de 2 años en ratas Wistar en dosis inhaladas de hasta 0,56 mg/kg/día (aproximadamente 170 veces la MRHD según el AUC). No se produjo evidencia de tumorigenicidad en un estudio oral (por sonda) de 26 semanas en ratones TgrasH2 machos y hembras que recibieron glicopirrolato en dosis de hasta 93,8 y 125,1 mg/kg/día, respectivamente.

El glicopirrolato dio negativo en los siguientes ensayos de genotoxicidad: el ensayo de Ames in vitro, el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro y el ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata in vivo.

Fumarato de formoterol

Mutagenicidad

Se han realizado pruebas de mutagenicidad que cubren una amplia gama de criterios de valoración experimentales. No se encontraron efectos genotóxicos en ninguna de las pruebas in vitro o in vivo realizadas.

Carcinogenicidad

Los estudios de dos años en ratas y ratones no mostraron ningún potencial cancerígeno.

Los ratones macho tratados con dosis muy altas mostraron una incidencia ligeramente mayor de tumores benignos de células subcapsulares suprarrenales, que se considera que reflejan alteraciones en el proceso de envejecimiento fisiológico.

Dos estudios en ratas, que abarcaron diferentes rangos de dosis, mostraron un aumento de los leiomiomas mesováricos. Estas neoplasias benignas suelen asociarse con el tratamiento a largo plazo de ratas con dosis altas de fármacos β2-adrenérgicos. También se observó una mayor incidencia de quistes ováricos y tumores benignos de células de la granulosa/teca; se sabe que los agonistas β tienen efectos sobre el ovario de ratas que probablemente sean específicos de los roedores. Algunos otros tipos de tumores observados en el primer estudio que utilizó dosis más altas estaban dentro de las incidencias de la población de control histórica y no se observaron en el experimento de dosis más bajas.

Ninguna de las incidencias de tumores aumentó en un grado estadísticamente significativo con la dosis más baja del segundo estudio, una dosis que condujo a una exposición sistémica 10 veces mayor que la esperada con la dosis máxima recomendada de formoterol.

Sobre la base de estos hallazgos y de la ausencia de potencial mutagénico, se concluye que el uso de formoterol en dosis terapéuticas no presenta riesgo carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

Las pruebas en animales no han demostrado efectos teratogénicos. Se evaluó el efecto del formoterol sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general en ratas macho y hembras sexualmente maduras.Los estudios de reproducción en ratas no revelaron ningún deterioro de la fertilidad ni efectos sobre el desarrollo embrionario temprano con dosis orales de hasta 3 mg/kg (aproximadamente 1200 veces la dosis diaria máxima recomendada de polvo para inhalación en humanos en base a mg/m2).

Después de la administración oral, el formoterol se excretó en la leche de ratas lactantes.

6.DATOS FARMACÉUTICOS

6.1Lista de excipientes:

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

6.2Incompatibilidades:

No aplica

6.3Vida util:

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento:

Conservar a temperatura no superior a 25°C. Guarde las cápsulas en el paquete original y no las retire hasta inmediatamente antes de usarlas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:

Disponible en cajas que contienen un prospecto, un dispositivo y un frasco de HDPE que contiene X cápsulas.

Importado por Glenmark Farmaceutica SpA, Chile
Fabricado por M/s Glenmark Pharmaceuticals Limited, INDIA