

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 12 microgramos de formoterol fumarato (lo que equivale a una dosis de 12,5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato).

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene aproximadamente 20,39 mg de lactosa (como monohidrato semimicronizada).

Cada cápsula contiene aproximadamente 3,5980 mg de lactosa (como monohidrato micronizada).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

-Profilaxis y tratamiento de la broncoconstricción en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con asma bronquial y bronquitis crónica, con o sin enfisema.

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

4.2. Posología y forma de administración

Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras) está indicado en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada, y niños mayores de 6 años.

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

Terapia de mantenimiento en Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

Adultos y niños mayores de 6 años: 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 1 o 2 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.

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

1 cápsula para inhalación (12 microgramos) como mínimo 15 minutos antes del ejercicio o exposición. En pacientes con asma grave pueden ser necesarias como profilaxis 2 cápsulas para inhalación (24 microgramos).

Niños mayores de 6 años: Para el asma, el tratamiento de mantenimiento regular, es de 1 cápsula para inhalación (12 microgramos) dos veces al día.

La dosis máxima recomendada es de 24 microgramos al día.

1 cápsula para inhalación (12 microgramos), como mínimo 15 minutos antes del ejercicio o exposición.

Población pediátrica

Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras) no está recomendado en niños menores de 6 años.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras) no debe utilizarse (y no es suficiente) como tratamiento inicial del asma.

Aunque Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras) se puede administrar como terapia adicional cuando los corticoides inhalados no proporcionan un control adecuado de los síntomas del asma, los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras) durante una exacerbación aguda grave de asma, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Resultados obtenidos de los ensayos clínicos sugieren que los pacientes tienen cierto riesgo de sufrir graves efectos adversos relacionados con el asma y exacerbaciones durante el tratamiento inicial con Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras). Los pacientes deben continuar con el tratamiento pero es aconsejable que busquen asesoramiento médico si los síntomas del asma permanecen incontrolados o empeoran después de la inhalación de Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras).

Una vez los síntomas del asma están controlados, se debe considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras). Es importante controlar regularmente a los pacientes a los que se les está disminuyendo la dosis de Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras). Se debe administrar la dosis efectiva más baja de Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras).

Tratamiento antiinflamatorio:

En general, con el tratamiento regular con agonistas β_2 , el paciente asmático debería recibir de forma concomitante un tratamiento regular de un agente antiinflamatorio inhalado (p. ej. corticosteroides y/o

cromoglicato sódico en niños) o corticosteroides orales. Cuando se prescriba formoterol, 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 formoterol, aunque mejoren los síntomas. La persistencia de síntomas o la necesidad de aumentar la dosis de formoterol para controlarlos suelen ser indicativos de un empeoramiento de la afección subyacente y justifica un replanteamiento de la terapia.

Condiciones concomitantes:

Se han comunicado casos mortales con el uso excesivo de medicamentos que contenían estimulantes β -adrenérgicos, aunque se desconoce su causa exacta. En varios casos se registró paro cardíaco. Por este motivo se hará saber al paciente la importancia de seguir estrictamente las recomendaciones posológicas, sin sobrepasar la dosis máxima tolerada.

Los pacientes que reciban formoterol serán vigilados estrechamente, sobre todo en lo relativo al rango de dosis, en los siguientes casos (ver también sección 4.5):

- Cardiopatía isquémica,
- Infarto de miocardio,
- Hipertensión grave,
- Arritmias cardíacas (taquiarritmias y, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado),
- Insuficiencia cardíaca grave,
- Estenosis aórtica subvalvular idiopática,
- Aneurisma,
- Feocromocitoma,
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica,
- Tirotoxicosis

A dosis superiores a las recomendadas, los β agonistas han mostrado prolongar el intervalo QT en el ECG, aumentando el riesgo de alteraciones del ritmo ventricular.

Por tanto, formoterol no deberá utilizarse en pacientes con intervalo QT prolongado, sospechado o conocido ($QT_c > 0,44$ segundos; ver también sección 4.5).

Hipopotasemia:

El tratamiento con agonistas β_2 puede originar una hipopotasemia potencialmente grave. La hipopotasemia puede incrementar la predisposición a las arritmias cardíacas. Se recomienda especial precaución en caso de asma grave, ya que este efecto puede ser potenciado por tratamientos concomitantes (ver sección 4.5) y por hipoxia. 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 medicamento y se instituirá una medicación alternativa.

Debido al efecto hiperglucémico de los estimulantes β_2 , en pacientes diabéticos se recomiendan controles de glucosa en sangre.

Advertencias sobre excipientes:

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, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Población pediátrica

Formoterol no está recomendado en niños menores de 6 años, debido a la limitada experiencia en este grupo de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras), al igual que otros agonistas beta₂, debe administrarse con precaución a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que contienen quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, macrólidos y antidepresivos tricíclicos o cualquier otro medicamento que se conozca que pueda prolongar el intervalo QT, ya que estos medicamentos pueden potenciar la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT poseen un riesgo incrementado de arritmias ventriculares (ver sección 4.4).

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar las reacciones adversas de Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras).

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

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

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 . La hipopotasemia puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (ver sección 4.4). Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de formoterol, por lo que no deberían darse β -bloqueantes (incluidos colirios) con formoterol a no ser que no exista otra alternativa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido todavía la seguridad de formoterol 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 β_2 -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 valorarán cuidadosamente en cada caso los beneficios frente a los riesgos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El paciente deberá ser informado sobre la posibilidad de que pueda verse limitada su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas debido a la aparición de efectos indeseables como temblor o agitación.

4.8. Reacciones adversas

Basándose en el sistema MedDra de clasificación por frecuencias y órganos, a continuación se listan las posibles reacciones adversas clasificadas en orden descendente de frecuencias tal y como se describe a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema/órgano	Frecuencia y Síntomas
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 cardiacos	Frecuente: Palpitaciones Poco frecuente: Taquicardia Raras: Angina de pecho*, QT prolongado en el electrocardiograma* Muy rara: Edema periférico Frecuencia no conocida: Fibrilación atrial*, extrasístoles ventriculares*, taquiarritmia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disfonía incluida ronquera Poco frecuentes: Broncoespasmo, incluyendo broncoespasmo paradójico, irritación de garganta y sequedad de boca. 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 el medicamento de referencia durante la etapa postcomercialización.

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

Síntomas:

La sobredosificación de Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos probablemente producirá los efectos típicos de los estimulantes β_2 -adrenérgicos: náuseas, vómitos, cefalea, temblor, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia.

Tratamiento:

En caso de sobredosificación con formoterol se suspenderá inmediatamente el tratamiento y se efectuará una terapia de apoyo y sintomática. En casos graves deberá procederse a la hospitalización.

Puede considerarse la posibilidad de utilizar un β -bloqueante 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 fumarato es un estimulante selectivo β_2 -adrenérgico. 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.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tal como se ha descrito para otros fármacos administrados por inhalación, aproximadamente un 90% del formoterol administrado mediante inhalador es ingerido y más tarde absorbido a partir del tracto gastrointestinal. Por tanto, las características farmacocinéticas de la formulación oral de formoterol son en gran parte aplicables a la formulación en polvo.

Dosis orales de hasta 300 µg de formoterol fumarato se absorben rápidamente desde el tracto gastrointestinal. La sustancia inalterada alcanza la $C_{\text{máx}}$ en plasma en 0,5 – 1 horas. El grado de absorción de una dosis oral de 80 µg es igual o superior al 65%.

La farmacocinética de formoterol parece ser lineal en el margen de dosis orales investigado, es decir, de 20 a 300 µg. La administración oral repetida de 40 a 160 µg por día no da lugar a acumulación significativa del fármaco en el organismo. Tras la inhalación de dosis terapéuticas, formoterol no puede detectarse en plasma utilizando los métodos analíticos actualmente disponibles. Sin embargo, de las velocidades de excreción urinaria se deduce una rápida absorción tras la inhalación. La velocidad máxima de excreción tras la administración de 12 – 96 µg se alcanza como máximo al cabo de 1 – 2 horas.

La excreción urinaria acumulativa de formoterol tras la administración del polvo para inhalación (12 – 24 µg) y de dos formulaciones en aerosol (12 – 96 µg) mostró que la cantidad de formoterol disponible en la circulación aumenta proporcionalmente con la dosis.

Distribución:

La fijación del formoterol a proteínas plasmáticas asciende al 61 – 64% (34% principalmente a albúmina) y no se produce saturación de los lugares de unión en el rango de concentraciones alcanzado con dosis terapéuticas.

Biotransformación

Formoterol se elimina principalmente por metabolismo, siendo la glucuronidación directa de la molécula la principal vía. 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.

Eliminación

La eliminación del formoterol parece ser polifásica, la semivida aparente depende del intervalo de tiempo considerado. En base a las concentraciones plasmáticas o sanguíneas a las 6, 8 ó 12 horas tras administración oral, se determinó una semivida de unas 2 – 3 horas. De las velocidades de excreción urinaria entre 3 y 16 horas tras la inhalación, se calculó una semivida de aproximadamente 5 horas.

Tanto el principio activo como sus metabolitos se excretan completamente del organismo, aproximadamente dos tercios de una dosis oral aparecen en orina y un tercio en heces. Tras la inhalación, aproximadamente un 6 – 9% de la dosis en promedio se excreta inalterada en orina.

El aclaramiento renal del formoterol es de 150 ml/min.

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 β_2 -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 β 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 semi-micronizada, lactosa monohidrato micronizada y gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No se conocen.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo del calor y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC+PVDC/Aluminio.

Blister con 60 cápsulas + 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.

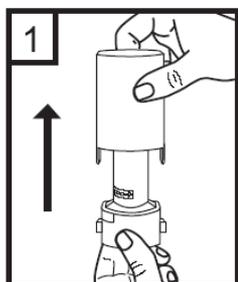
Las instrucciones de uso detalladas se incluyen en el prospecto para el paciente.

Se debe advertir al paciente que la cápsula de gelatina puede fragmentarse y pequeñas piezas de la misma pueden 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.

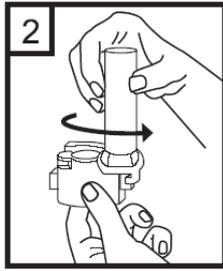
Las cápsulas deben ser retiradas del blister sólo inmediatamente antes de su uso.

Manejo del inhalador:

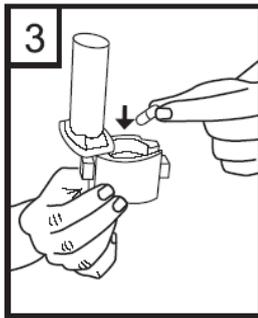
1. Quitar el capuchón protector.



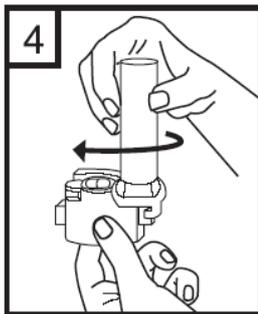
2. Para abrir, sujetar firmemente la base del inhalador y girar la boquilla en la dirección de la flecha.



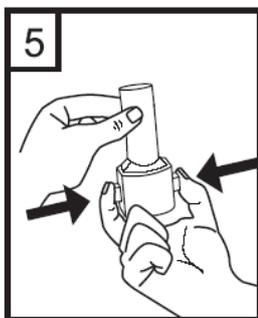
3. Colocar la cápsula en el compartimento en la base del inhalador. Es importante retirar la cápsula del envase blister sólo antes de su utilización.



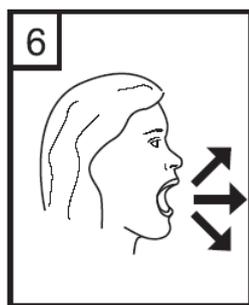
4. Girar la boquilla hasta la posición de cierre.



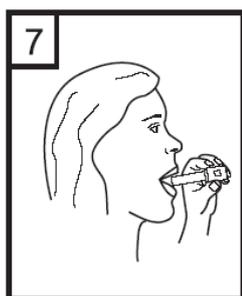
5. Apretar los botones rojos manteniendo el inhalador en posición vertical. Soltar los botones.



6. Espirar completamente.



7. Colocar la boquilla en la boca e inclinar ligeramente la cabeza hacia atrás. Apretar los labios sobre la boquilla y respirar de manera rápida pero constante con la mayor profundidad posible.



8. Retener la respiración tanto como se pueda sin sentir molestia mientras se extrae el inhalador de la boca. Seguidamente espirar el aire. Abrir el inhalador para ver si queda polvo en la cápsula. Si es así, se repetirán los pasos 6 a 8.
9. Después del uso, extraer la cápsula vacía, cerrar la boquilla y volver a colocar el capuchón.

Limpieza del inhalador:

Para eliminar el polvillo residual, limpiar la boquilla y el compartimento de la cápsula con un paño seco. También puede usarse un cepillo blando limpio.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio ALDO-UNIÓN, S.L.
Baronesa de Maldá, 73
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Formoterol Aldo-Unión 12 microgramos polvo para inhalación (cápsulas duras). N° Registro: 66.558

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

Enero de 2005/Julio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021