

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OXIS TURBUHALER 9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (dosis que sale de la boquilla) de Oxis Turbuhaler contiene 9 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato que corresponde a una cantidad dosificada de 12 microgramos.

Excipiente con efecto conocido:

891 microgramos de lactosa monohidratada por dosis liberada Ver sección 4.4 Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Oxis Turbuhaler está indicado en adultos, adolescentes y niños de más de 6 años de edad, como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides inhalados, para el alivio de los síntomas de broncoconstricción y la prevención de síntomas inducidos por ejercicio en pacientes con asma cuando un tratamiento adecuado con corticoesteroides no es suficiente. Oxis Turbuhaler está también indicado en adultos para el alivio de síntomas de obstrucción bronquial en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El empleo de dosis superiores a las habitualmente requeridas por un paciente durante más de 2 días por semana es un signo de control inadecuado de la enfermedad y debería revisarse el tratamiento de mantenimiento.

Asma:

En el asma, Oxis Turbuhaler puede emplearse una o dos veces al día (“dosificación habitual”), y como “tratamiento de alivio” para aliviar los síntomas de la broncoconstricción aguda.

Adultos mayores de 18 años:

Tratamiento de alivio: 1 inhalación para el alivio de los síntomas de broncoconstricción aguda.

Dosificación habitual: 1 inhalación una o dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir 2 inhalaciones una o dos veces al día.

Prevención de broncoconstricción inducida por ejercicio: 1 inhalación antes del ejercicio.

La dosis para el uso habitual no debería exceder de 4 inhalaciones al día. Sin embargo, ocasionalmente se podrían permitir hasta un máximo de 6 inhalaciones en 24 horas. No se deberán realizar más de 3 inhalaciones en una única ocasión.

Niños y adolescentes, de 6 o más años:

Tratamiento de alivio: 1 inhalación para el alivio de los síntomas de broncoconstricción aguda.

Dosificación habitual: 1 inhalación una o dos veces al día.

Prevención de broncoconstricción inducida por ejercicio: 1 inhalación antes del ejercicio.

La dosis para el uso habitual no debería exceder de 2 inhalaciones al día. Sin embargo, ocasionalmente se podrían permitir hasta un máximo de 4 inhalaciones en 24 horas. No se deberá realizar más de 1 inhalación en una única ocasión.

EPOC:

Adultos mayores de 18 años:

Dosificación habitual: 1 inhalación una o dos veces al día.

La dosis para el uso habitual no debería exceder de 2 inhalaciones al día.

Si se requiere para el alivio de los síntomas, se pueden realizar más inhalaciones de las prescritas para la terapia regular, hasta una dosis diaria total máxima de 4 inhalaciones (tratamiento habitual más tratamiento ‘a demanda’). No se deberán realizar más de 2 inhalaciones en una única ocasión.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No hay requerimientos especiales de dosificación en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos acerca del uso de Oxis Turbuhaler en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver también sección 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Oxis Turbuhaler en niños menores de 6 años, ya que no existen datos suficientes de seguridad y eficacia.

También existe una dosificación inferior (4,5 microgramos/inhalación).

Forma de administración

Instrucciones para el uso correcto de Oxis Turbuhaler

Con Oxis Turbuhaler el fármaco alcanza las vías respiratorias con el aire inspirado a través de la boquilla.

Es importante instruir al paciente para que:

- a) respire enérgica y profundamente a través de la boquilla con el fin de asegurar que la dosis ha sido la adecuada;
- b) nunca muerda ni presione la boquilla;
- c) no utilice el inhalador si está dañado o si se ha desprendido la boquilla.

Debido a la pequeña cantidad de fármaco liberada por este sistema de dispensación, probablemente el paciente no notará ningún sabor ni impacto alguno del producto inhalado.

En el prospecto para el paciente que acompaña cada envase, se detallan las instrucciones para la correcta administración del preparado.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Oxis Turbuhaler no deberá utilizarse como primer tratamiento para el asma (ya que no es suficiente).

Los pacientes asmáticos que requieran terapia continuada con agonistas β_2 de acción larga deberán recibir también terapia antiinflamatoria adecuada de mantenimiento con corticosteroides. Deberá advertirse a los pacientes de que continúen tomando la terapia con antiinflamatorios después de iniciarse el tratamiento con formoterol incluso cuando mejoren los síntomas. La persistencia de los síntomas o el aumento del número de dosis del fármaco broncodilatador necesarias para el control de los mismos significa normalmente un empeoramiento de la enfermedad subyacente e implica una revisión de la terapia de mantenimiento.

Aunque Oxis Turbuhaler puede introducirse como tratamiento adicional cuando los corticosteroides inhalados no proporcionan un control adecuado de los síntomas del asma, el tratamiento con Oxis Turbuhaler no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación aguda grave del asma, o si presentan un empeoramiento significativo o asma deteriorante de forma aguda.

Durante el tratamiento con Oxis Turbuhaler, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se debería advertir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen incontrolados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Oxis Turbuhaler. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar reducir gradualmente la dosis de Oxis Turbuhaler. Es importante revisar regularmente a los pacientes mientras se está reduciendo el tratamiento. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Oxis Turbuhaler.

No deberá excederse la dosis máxima diaria. No se ha establecido la seguridad a largo plazo del tratamiento habitual a dosis superiores a 36 microgramos al día en adultos con asma, 18 microgramos al día en niños con asma, o 18 microgramos al día en pacientes con EPOC.

La necesidad de uso frecuente del tratamiento (es decir, tratamiento profiláctico como por ej. corticosteroides y agonistas β_2 de acción larga) para la prevención de broncoconstricción inducida por ejercicio varias veces por semana a pesar del tratamiento adecuado de mantenimiento, podría constituir una señal de control del asma subóptimo, lo que implica una revisión de la terapia para el asma y una evaluación de su cumplimiento.

Trastornos cardiovasculares y endocrinos

Al igual que para todos los agonistas β_2 deberá tenerse precaución en pacientes afectados de tirotoxicosis, feocromocitoma, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares severas, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa.

Prolongación del intervalo QTc

El formoterol puede inducir una prolongación del intervalo QTc. Se prestará especial precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc y en pacientes sometidos a tratamiento con medicamentos

que afectan al intervalo QTc (ver apartado 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Pacientes diabéticos

Debido a los efectos hiperglicémicos de los agonistas β_2 , se recomiendan inicialmente controles periódicos de glucosa en pacientes diabéticos.

Hipopotasemia

Puede producirse una hipopotasemia grave con el tratamiento con agonistas β_2 . Se recomienda especial precaución en el asma aguda severa ya que el riesgo se ve incrementado debido a la hipoxia. El efecto hipocaliémico puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos. En tales situaciones se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de potasio.

Broncoespasmo

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, deberá considerarse la posibilidad de que se produzca broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y el paciente debe ser tratado con una terapia alternativa (ver sección 4.8).

Intolerancia a la lactosa

Oxis Turbuhaler contiene 891 microgramos de lactosa monohidratada por dosis liberada. Esta cantidad no causa normalmente problemas en pacientes que no toleran la lactosa. Los pacientes con problemas genéticos de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben usar este medicamento.

Población pediátrica

Oxis Turbuhaler no deberá administrarse a niños menores de 6 años ya que no existe experiencia suficiente en este grupo de pacientes.

Dopaje

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede producir un resultado positivo en los controles de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción específicos con Oxis Turbuhaler.

El tratamiento concomitante con otras sustancias simpaticomiméticas como, por ejemplo, otros agonistas β_2 o efedrina puede potenciar los efectos indeseados de Oxis Tubuhaler y requerir un ajuste de su dosis.

La administración conjunta de derivados xantínicos, esteroides o diuréticos tiazídicos y del asa, puede potenciar un efecto adverso raro hipopotasémico de los agonistas β_2 . La hipopotasemia puede incrementar el riesgo de arritmias en pacientes que estén siendo tratados con glucósidos digitálicos.

Existe un riesgo teórico de que el tratamiento concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica con formoterol e incrementar el riesgo potencial de arritmias ventriculares. Algunos de estos fármacos incluyen ciertos antihistamínicos (por ej. terfenadina, astemizol, mizolastina), ciertos antiarrítmicos (por ej. quinidina, disopiramida, procainamida), eritromicina y antidepresivos tricíclicos.

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

Los agentes bloqueantes de los receptores β adrenérgicos pueden debilitar o inhibir el efecto de Oxis Turbuhaler. Por tanto, no se administrará junto con agentes bloqueantes β adrenérgicos (incluyendo colirios) a no ser que su uso esté justificado.

Los fármacos anticolinérgicos pueden aumentar los efectos broncodilatadores del formoterol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de formoterol en mujeres embarazadas. En los estudios en animales el formoterol ha causado pérdidas de implantación, así como disminución de la supervivencia postnatal y peso en el nacimiento. Estos efectos aparecieron con exposiciones sistémicas más elevadas que las alcanzadas durante el uso clínico de Oxis Turbuhaler. Si fuese necesario para controlar el asma, puede considerarse el tratamiento con Oxis Turbuhaler en todas las etapas del embarazo, y si el beneficio esperado para la madre supera el posible riesgo para el feto. El posible riesgo en humanos es desconocido.

Lactancia

No se conoce si el formoterol pasa a la leche materna en humanos. En ratas, se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna. La administración de Oxis Turbuhaler a mujeres en periodo de lactancia debe considerarse sólo si el beneficio esperado para la madre supera el posible riesgo para el niño.

Fertilidad

Estudios de reproducción en animales con formoterol, han demostrado una fertilidad reducida en ratas macho a exposiciones sistémicas considerablemente mayores que las alcanzadas durante el uso clínico. Por lo tanto, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas del tratamiento con agonistas β_2 notificadas con mayor frecuencia, tales como temblor y palpitations, tienden a ser leves y desaparecen a los pocos días de tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado a budesónida y formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$).

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
--	-------------------	-------------------------

Trastornos cardiacos:	Poco frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Arritmias cardiacas, por ej. fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Poco frecuentes	Angina de pecho
	Muy raros	Prolongación del intervalo QTc
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, por ej. broncoespasmo, exantema, urticaria, prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia
	Poco frecuentes	Hiperglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Calambres musculares
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea*, temblor, mareos
	Poco frecuentes	Alteraciones del gusto
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Alteraciones del sueño
	Raros	Agitación, inquietud
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Variaciones de la presión arterial

* La cefalea se produjo en un 6,5 % de los pacientes tratados con OXIS y en un 6,2 % en el grupo placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Al igual que con todos los tratamientos por inhalación puede producirse muy ocasionalmente broncoespasmo paradójico (ver sección 4.4).

El tratamiento con fármacos agonistas β_2 puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche. Estas proteínas pueden causar reacciones alérgicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica que existe para el tratamiento de una sobredosis es limitada.

Síntomas

Una sobredosis desencadenaría los efectos típicos de los agonistas β_2 adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas que se han registrado en casos aislados son taquicardia, hiperglicemia, hipopotasemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. Está indicado tratamiento de apoyo y sintomático.

Manejo

Deberá considerarse el uso de β -bloqueantes cardioselectivos, pero únicamente bajo estrecha vigilancia ya que el uso de bloqueantes β -adrenérgicos puede provocar broncoespasmo. Deberán monitorizarse los niveles de potasio en suero.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (código ATC): Agonistas β_2 selectivos, formoterol (R03A C13).

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El formoterol es un agonista selectivo de los adrenorreceptores β_2 que produce relajación del músculo liso bronquial. De este modo, el formoterol presenta un efecto broncodilatador en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se observa rápidamente al cabo de 1-3 minutos después de la inhalación con una duración de 12 horas después de una dosis única.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 10 minutos de su inhalación.

En un estudio farmacocinético, la deposición pulmonar media de formoterol después de la inhalación empleando el Turbuhaler fue del 43% de la dosis liberada. La disponibilidad sistémica total fue de aproximadamente un 60% de la dosis liberada.

Distribución y biotransformación

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 50%.

El formoterol se metaboliza por glucuronización y O-desmetilación. No se ha identificado el enzima responsable de la O-desmetilación.

Eliminación

La mayor parte de la dosis de formoterol se metaboliza. No se ha determinado el aclaramiento plasmático total y el volumen de distribución.

Después de la inhalación un 8-13% de la dosis liberada se excreta como formoterol inalterado en la orina. Aproximadamente un 20% de la dosis i.v. se excreta inalterada en la orina. La vida media terminal después de la inhalación es de 17 horas.

Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica de formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

Poblaciones especiales

No se conoce el efecto de la función hepática o renal disminuida sobre la farmacocinética del formoterol o sobre la farmacocinética en ancianos. Ya que el formoterol se elimina fundamentalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar una mayor exposición al fármaco en pacientes con cirrosis hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos del formoterol observados en los estudios de toxicidad afectaron principalmente al sistema cardiovascular y consistieron en hiperemia, taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Estos efectos corresponden a manifestaciones farmacológicas conocidas observadas después de la administración de dosis elevadas de agonistas β_2 .

No se han observado efectos genotóxicos del formoterol en los tests realizados *in vivo* e *in vitro*. Se produjo un ligero aumento en la incidencia de leiomiomas uterinos benignos en la rata y ratón. Este es un efecto típico observado en roedores después de una exposición prolongada y a dosis altas de agonistas β_2 .

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidratada (que contiene proteínas de la leche).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener con la tapa firmemente cerrada.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Oxis Turbuhaler es un inhalador de polvo para inhalación multidosis que funciona por simple inspiración. El inhalador se compone de partes de plástico (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Cada inhalador contiene 60 dosis.

Se dispone de los siguientes formatos: 1 inhalador (60 dosis), 3 inhaladores (3x60 dosis), 10 inhaladores (10x60 dosis), 18 inhaladores (18x60 dosis) ó 20 inhaladores (20x60 dosis).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere manipulación especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio TAU, S.A.

C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Álamo
28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 61.667

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

Fecha de la primera Autorización: 11 Diciembre 1997

Fecha de la última Revalidación: 30 Noviembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020