

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Formoterol Stada 12 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 12 microgramos de formoterol fumarato (como formoterol fumarato dihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato semi-micronizada, 20,390 mg y lactosa monohidrato micronizada, 3,598 mg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura).

Cápsulas incoloras, natural, transparente, de tamaño 3, conteniendo polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento del asma persistente, de moderado a grave, como tratamiento complementario a los corticosteroides inhalados (ICS) (ver sección 4.4).

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de este medicamento deberá individualizarse a las necesidades del paciente y deberá ser la dosis más baja posible para cumplir el objetivo terapéutico. No deberá superar la dosis máxima recomendada.

- *Adultos*

Tratamiento de mantenimiento del asma persistente

Se recomienda una cápsula (12 microgramos de formoterol) inhalada dos veces al día. En casos más graves pueden administrarse hasta 2 cápsulas inhaladas dos veces al día (ver sección 4.4) siempre y cuando no se exceda la dosis diaria máxima recomendada. La dosis de mantenimiento máxima recomendada es de 4 cápsulas (48 microgramos de formoterol) al día.

Formoterol Stada sólo debe ser prescrito como tratamiento complementario a un corticosteroide inhalado (ver sección 4.1).

Este medicamento no debe utilizarse para aliviar los síntomas agudos de un ataque de asma (ver sección 4.4).

Profilaxis del broncoespasmo inducido por exposición a un alérgeno conocido, al aire frío o al ejercicio

Se recomienda una cápsula (12 microgramos de formoterol) inhalada como mínimo 15 minutos antes de la exposición o el ejercicio. En pacientes con historial de broncoespasmo grave pueden ser necesarias como profilaxis dos cápsulas (24 microgramos de formoterol).

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se recomienda una cápsula (12 microgramos de formoterol) inhalada dos veces al día. En casos más graves pueden administrarse 2 cápsulas inhaladas dos veces al día.

- *Población pediátrica*

Tratamiento de mantenimiento del asma

Niños menores de 6 años de edad

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 6 años.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad

Se recomienda una cápsula (12 microgramos de formoterol) inhalada dos veces al día. La dosis máxima recomendada es de 2 cápsulas (24 microgramos de formoterol) al día.

Formoterol Stada sólo debe ser prescrito como tratamiento complementario a un corticosteroide inhalado (ver sección 4.1).

Para niños de 6 a 12 años de edad, se recomienda el tratamiento con un medicamento que contenga una combinación de productos que consista en un corticosteroide inhalado y un agonista beta₂ de larga duración (LABA), excepto en casos en los que se requiere un corticosteroide inhalado y un agonista beta₂ de larga duración separados.

Este medicamento no debe utilizarse para aliviar los síntomas agudos de un ataque de asma (ver sección 4.4).

Profilaxis del broncoespasmo inducido por exposición a un alérgeno conocido, al aire frío o al ejercicio

Niños menores de 6 años de edad

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 6 años.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad

Se recomienda una cápsula para inhalación (12 microgramos de formoterol), como mínimo 15 minutos antes de la exposición o el ejercicio.

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El uso de formoterol en la población pediátrica para la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no es relevante.

- *Poblaciones especiales*

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de formoterol en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La farmacocinética de formoterol no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Los datos disponibles de los ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que la dosis deba ser diferente a la de otros adultos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Este medicamento debe utilizarse únicamente con el dispositivo de inhalación que se proporciona en el envase.

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.

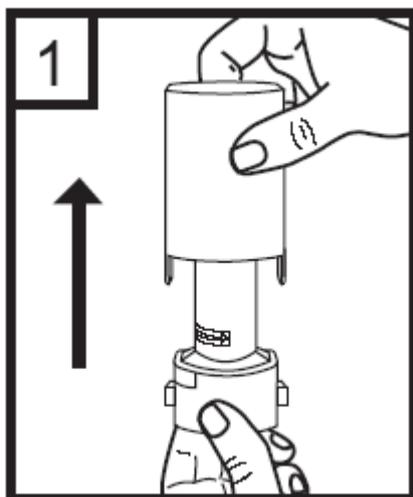
Las instrucciones de uso detalladas se incluyen en el prospecto para el paciente.

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 de una vez. No obstante, la cápsula está fabricada de gelatina comestible, que no es perjudicial para la salud.

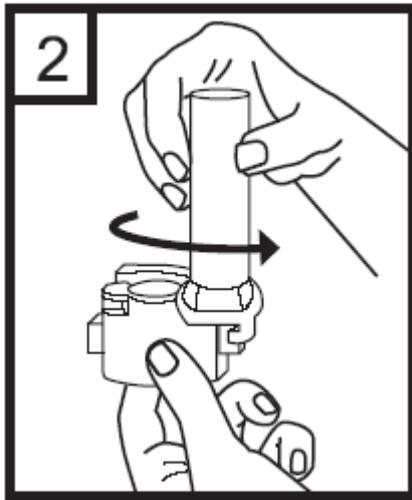
Las cápsulas deben ser retiradas del blíster **sólo** inmediatamente antes de su uso.

Instrucciones para la correcta utilización

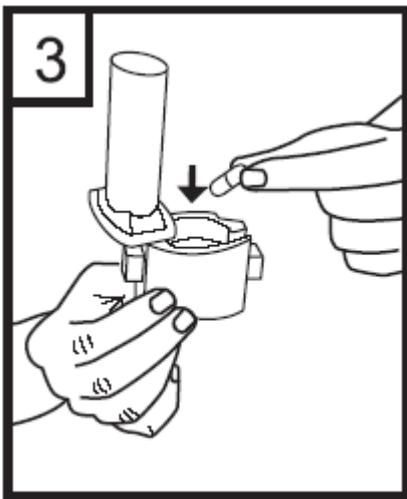
1. Quitar el capuchón protector.



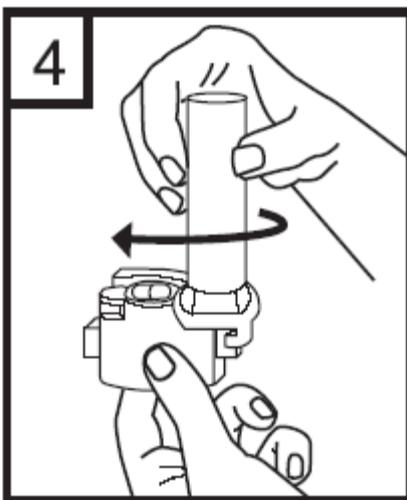
2. Para abrir, sujetar firmemente la base del inhalador y girar la boquilla en la dirección de la flecha.



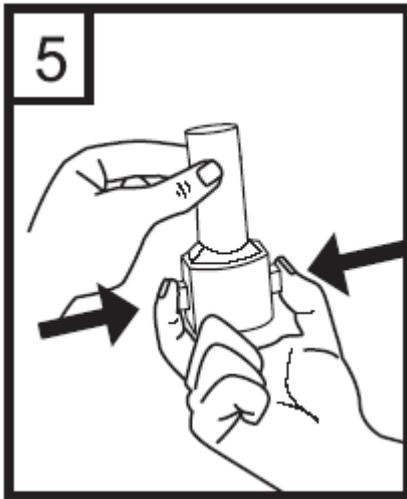
3. Colocar la cápsula en el compartimento en la base del inhalador. Es importante retirar la cápsula del envase blíster sólo antes de su utilización.



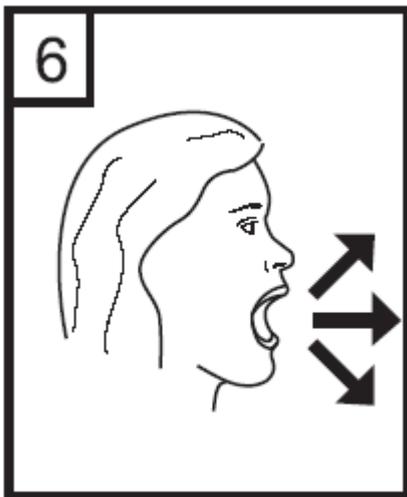
4. Girar la boquilla hasta la posición de cierre.



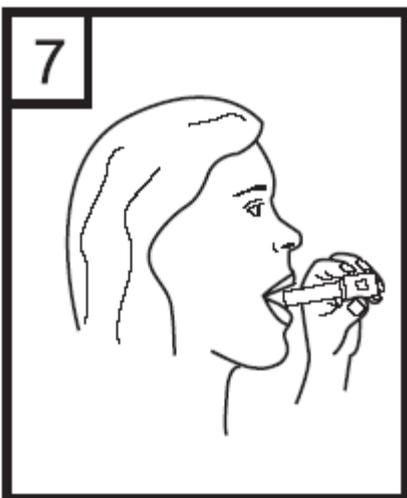
5. Apretar los botones rojos manteniendo el inhalador en posición vertical. Soltar los botones.



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.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Muerte relacionada con el asma

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

Necesidad de tratamiento concomitante en asma

El tratamiento con formoterol no debe utilizarse (y no es suficiente) como tratamiento inicial del asma. Este medicamento debe utilizarse únicamente como tratamiento complementario a un corticosteroide inhalado (ICS) para pacientes que no son controlados adecuadamente con ICS solo o cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente el inicio de tratamiento con ambas terapias, un ICS y un LABA.

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

Si la necesidad de aumentar la dosis en el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.2) 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.

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

Cuando se prescriba este medicamento, 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.

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de este medicamento. Es importante un control de forma regular de los pacientes a los que se les está disminuyendo la dosis de formoterol. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de formoterol.

Exacerbaciones asmáticas

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

Ensayos clínicos con formoterol sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron este medicamento que en aquellos que recibieron placebo, especialmente en

pacientes de 5 a 12 años (ver sección 4.8). Estos estudios no permiten una cuantificación precisa de las diferencias en la tasa de exacerbaciones asmáticas graves entre grupos de tratamiento.

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

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

La necesidad de medicación frecuente (es decir, tratamiento profiláctico, p. ej. con corticosteroides y agonistas beta₂ de larga duración) para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio varias veces cada semana, a pesar de un tratamiento de mantenimiento adecuado, puede ser un signo de un control insuficiente del asma, por lo que se deberá de volver a valorar el tratamiento del asma y realizar una evaluación del cumplimiento.

Condiciones concomitantes

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

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca grave, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis y prolongación sospechada o conocida del intervalo QT (QTc > 0,44 seg.; ver sección 4.5).

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

Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas beta₂, incluido formoterol, puede originar una hipopotasemia potencialmente grave. La hipopotasemia puede incrementar la predisposición a las arritmias cardíacas. Se recomienda especial precaución en pacientes con asma grave ya que la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y por tratamientos concomitantes (ver sección 4.5). En tales situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio sérico.

Broncoespasmo paradójico

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

Vía de administración incorrecta

Se han notificado casos de pacientes que han ingerido erróneamente cápsulas de formoterol en lugar de colocarlas en el dispositivo para inhalación. La mayoría de estos casos no estuvieron asociados con reacciones adversas. El profesional sanitario debe informar al paciente como usar este medicamento correctamente (ver sección 4.2). Si un paciente al que se le ha prescrito este medicamento no experimenta mejoría en el proceso respiratorio, el profesional sanitario debe preguntar al paciente como está utilizando Formoterol Stada.

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, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico positivo de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Formoterol Stada, al igual que otros agonistas beta₂, debe administrarse con precaución a pacientes que están siendo tratados con fármacos tales como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, macrólidos y antidepresivos tricíclicos o cualquier otro fármaco que se conozca que puede prolongar el intervalo QT, ya que estos fármacos pueden potenciar la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los fármacos que se conoce que 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.

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta₂ (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados con respecto al uso de formoterol en mujeres embarazadas. Se dispone de estudios limitados en animales los cuales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se utilizará durante la gestación a menos que no se disponga de otra alternativa más segura.

Al igual que con otros estimulantes β₂-adrenérgicos, puede verse inhibido el parto debido al efecto relajante sobre la musculatura lisa uterina.

En estudios en animales, formoterol causó pérdidas de implantación, así como, disminución de la supervivencia postnatal y peso al nacer.

Lactancia

Existen datos limitados con respecto al uso de formoterol en mujeres en periodo de lactancia.

Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna. Se ha detectado sustancia activa en ratas lactantes (ver sección 5.3). Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche materna, las madres que utilizan formoterol no deben amamantar.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de formoterol en la fertilidad en humanos. No se observó un empeoramiento de la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Exacerbaciones asmáticas graves

Los ensayos clínicos controlados con placebo de un mínimo de 4 semanas de duración de tratamiento realizados con formoterol, sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramos dos veces al día, 1,9% para 24 microgramos dos veces al día) que en aquellos que recibieron placebo (0,3%), especialmente en pacientes de 5 a 12 años.

Experiencia en adolescentes y adultos con asma

En dos ensayos principales controlados, de 12 semanas de duración, realizados para la presentación a registro en US, con la participación combinada de 1.095 pacientes de 12 años de edad y mayores, se produjeron exacerbaciones asmáticas graves (empeoramiento agudo del asma dando como resultado la hospitalización) más comúnmente con formoterol 24 microgramos dos veces al día (9/271, 3,3%) que con formoterol 12 microgramos dos veces al día (1/275, 0,4%), placebo (2/277, 0,7%), o albuterol (2/272, 0,7%).

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

Experiencia en niños de 5 a 12 años de edad con asma

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

Para recomendaciones sobre el tratamiento ver secciones 4.2 y 4.4.

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los tratamientos con agonistas beta₂, tales como temblor y palpitations, tienden a ser leves y desaparecen a los pocos días del tratamiento.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasifican de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes

($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, hipotensión, urticaria, angioedema, prurito, exantema)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Rara:	Hipopotasemia*
Muy rara:	Hiper glucemia*
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, temblor
Poco frecuentes:	Mareo
Muy rara:	Disgeusia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia
Raras:	Arritmias cardíacas*, como son fibrilación atrial*, taquicardia supraventricular*, extrasístoles*
Muy raras:	Edema periférico, angina de pecho*, QT prolongado en el electrocardiograma*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Broncoespasmo, incluyendo broncoespasmo paradójico, irritación de garganta
Frecuencia no conocida:	Tos*
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Sequedad de boca
Rara:	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida:	Erupción cutánea*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Espasmos musculares, mialgia
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida:	Aumento de la presión sanguínea (incluyendo hipertensión)*

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

Al igual que con todos los tratamientos por inhalación, puede producirse broncoespasmo paradójico en casos muy raros (ver sección 4.4). El tratamiento con agonistas beta₂ puede dar como resultado un incremento de los niveles en sangre de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteína de la leche, que pueden causar reacciones alérgicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del 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, Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Una sobredosificación de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los estimulantes β₂-adrenérgicos: náuseas, vómitos, cefalea, temblor, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia, hipertensión, intervalo QTc prolongado.

Tratamiento

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

Puede considerarse la posibilidad de utilizar el β-bloqueante cardioselectivo, pero únicamente bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución, ya que existe el riesgo de provocar un broncoespasmo. Se debe controlar el potasio sérico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de receptores beta₂-adrenérgicos, código ATC: R03AC13.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Formoterol es un estimulante β₂-adrenérgico selectivo. En pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias, ejerce un efecto broncodilatador de rápida instauración (1-3 minutos) que perdura de forma todavía significativa a las 12 horas de la inhalación. A dosis terapéuticas los efectos cardiovasculares son mínimos y ocurren sólo ocasionalmente.

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo o Biotransformación

Formoterol se elimina principalmente por vía metabólica, siendo la glucuronización directa de la molécula la principal vía de metabolismo. Otra vía metabólica es la O-desmetilación seguida de glucuronización. La sulfoconjugación del formoterol y la desformilación seguida por sulfoconjugación son vías secundarias. La existencia de numerosas isoenzimas que catalizan la glucuronización (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:

En pacientes asmáticos y con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 o 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día, aproximadamente el 10% y el 7% de la dosis, respectivamente, se recuperó en la

orina como formoterol inalterado. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) constituyen el 40% y el 60%, respectivamente, de la recuperación urinaria del formoterol inalterado, tras la administración de dosis únicas (12-120 microgramos) a voluntarios sanos y tras la administración de dosis únicas y repetidas a pacientes asmáticos.

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

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

Datos de farmacocinética/farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Efectos del sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis

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

Cancerogénesis

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

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

hepáticos en ambos sexos con las dosis elevadas. Los tumores del músculo liso son un efecto conocido de los agonistas beta cuando se administra a roedores a dosis elevadas.

Los dos estudios en ratas cubrían diferentes rangos de dosis y mostraron un aumento de leiomiomas mesováricos. Estos neoplasmas benignos están típicamente asociados a tratamientos de larga duración en ratas con dosis elevadas de fármacos 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. Se evaluó el efecto de formoterol sobre la fertilidad y sobre la reproducción en general, en ratas macho y hembras sexualmente maduros. Los estudios de reproducción en ratas no han demostrado alteraciones de la fertilidad ni del desarrollo embrionario temprano a dosis de hasta 3 mg/kg administrados oralmente a ratas (aproximadamente 1.200 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de polvo para inhalación, basada en mg/m²). 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
Gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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 de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC+PVDC/Aluminio.
Envase conteniendo blísteres con 60 cápsulas y un dispositivo para inhalación.
Inhalador CE. El dispositivo para inhalación se halla en conformidad con la Directiva 93/42/CEE.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

Ver apartado “Forma de administración” de la sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Formoterol Stada 12 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura). Nº Registro: 66.573

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

Febrero de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)