

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foradil Aerolizer 12 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 25 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura).

Cápsulas duras transparentes que contienen polvo blanco, marcadas con “CG” en una parte de la cápsula y “FXF” en la otra.

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.

Foradil 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.

Foradil 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 una 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 Foradil Aerolizer 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 de la de otros adultos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Este medicamento debe utilizarse únicamente con el dispositivo Aerolizer 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 puedan alcanzar la boca o garganta después de la inhalación. La tendencia a que esto ocurra es mínima si no se perfora la cápsula más que una vez. No obstante, la cápsula está fabricada de gelatina comestible, que no es perjudicial para la salud.

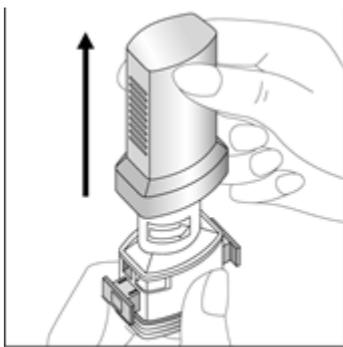
Las cápsulas deben ser retiradas del blister **sólo** inmediatamente antes de su uso.

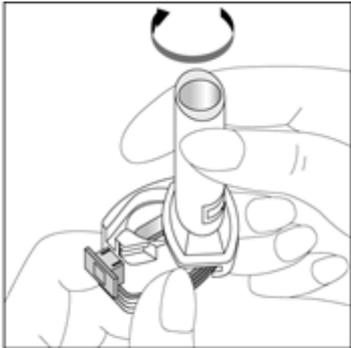
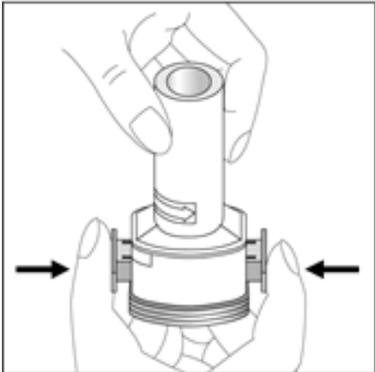
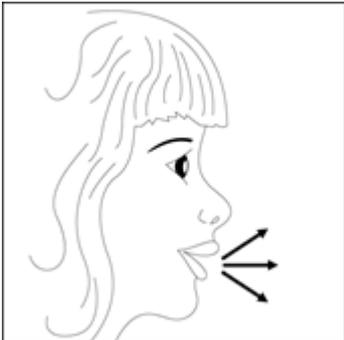
El dispositivo Aerolizer consta de las siguientes partes:

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un capuchón azul que protege la boquilla de la base. 2. Una base que permite la liberación adecuada de medicamento de la cápsula. <p style="margin-left: 40px;">La base consta de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Una boquilla. 4. Un compartimiento para la cápsula. 5. Un botón azul con piezas proyectoras laterales y púas en cada lado. 6. Un canal para la entrada de aire.
--	--

Instrucciones para la correcta utilización

	1. Retire el capuchón protector.
--	----------------------------------

	
	<p>2. Abra el compartimiento para la cápsula. Sostenga firmemente la base del inhalador y gire la boquilla en la dirección de la flecha.</p>
	<p>3 Asegúrese de que sus dedos están completamente secos. Retire una cápsula del blister justo antes de usar y colóquela plana en el compartimiento para la cápsula.</p> <p>IMPORTANTE: ¡No coloque la cápsula en la boquilla!</p>

	<p>4 Cierre el compartimiento para la cápsula girando la boquilla hasta que oiga un “clic”.</p>
	<p>5 Para liberar el polvo de la cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inhalador Aerolizer en posición vertical con la boquilla hacia arriba. • La cápsula se agujerea presionando a la vez ambos botones azules al mismo tiempo. Suelte los botones. Realice esta operación solo una vez. <p>*Nota: la cápsula puede dividirse en pequeños fragmentos de gelatina que pueden introducirse en su boca o garganta. La gelatina es comestible y por lo tanto, no es perjudicial para la salud.</p>
	<p>6 Espire (expulse el aire de los pulmones) completamente.</p>
	<p>7. Para inhalar su medicamento profundamente en sus vías respiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Introduzca la boquilla en su boca e incline ligeramente su cabeza hacia atrás. • Apriete la boquilla firmemente con los labios. • Respire de manera rápida y constante con la mayor profundidad posible. <p>*Nota: Deberá oír un ruido conforme la cápsula da vueltas en el espacio por encima del compartimiento para la cápsula. Si</p>

	<p>usted no oye este ruido, abra el compartimiento para la cápsula y compruebe que ésta está suelta dentro del compartimiento. Repita el paso 7. NO INTENTE soltar la cápsula apretando los botones repetidamente.</p> <p>8. Después de inspirar a través del inhalador Aerolizer, retenga lo máximo posible la respiración sin que sienta molestia mientras extrae el inhalador Aerolizer de la boca. Seguidamente suelte el aire a través de su nariz. Abra el compartimiento para la cápsula para ver si queda polvo en la misma. Si es así, repita los pasos 6 a 8.</p>
	<p>9. Después de que usted haya inhalado todo el polvo, abra el compartimiento para la cápsula (ver paso 2). Retire la cápsula vacía y utilice un paño seco o un cepillo blando para eliminar el polvo residual. Nota: NO UTILICE AGUA para limpiar el inhalador Aerolizer.</p>
	<p>10. Cierre la boquilla y vuelva a colocar el capuchón.</p>

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

Muerte relacionada con el asma

Formoterol, el principio activo de Foradil Aerolizer, 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 Foradil Aerolizer.

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 Foradil Aerolizer.

Ensayos clínicos con Foradil Aerolizer 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 alergeno 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 Foradil Aerolizer, en pacientes diabéticos se recomienda realizar controles de glucosa en sangre.

Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas beta₂, incluido Foradil Aerolizer, 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 Foradil Aerolizer en lugar de colocarlas en el dispositivo para inhalación Aerolizer. 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 Foradil Aerolizer.

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, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar 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 Foradil Aerolizer a no ser que no exista otra alternativa.

Foradil Aerolizer, al igual que otros agonistas beta₂, debe administrarse con precaución a pacientes que están siendo tratados con fármacos tales como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, macrólidos y 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 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 Foradil Aerolizer.

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

No se dispone de estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas para informar del riesgo asociado al producto. Existen datos limitados con respecto al uso de Foradil Aerolizer en mujeres embarazadas. Para más información sobre estudios en animales ver sección 5.3.

Formoterol se debe usar durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Al igual que con otros estimulantes beta₂-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 Foradil Aerolizer en mujeres en periodo de lactancia.

Se desconoce si el formoterol se transfiere a la leche materna. Sin embargo, el formoterol se transfiere a la leche de ratas lactantes después de administración oral. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de Foradil y cualquier efecto adverso potencial del formoterol fumarato en el lactante amamantado.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de formoterol en la fertilidad en humanos. No se observó un empeoramiento de la fertilidad con el racemato de formoterol cuando se administró por vía oral hasta 60 mg/kg/día (10000 veces la MRHID basada en la BSA) en estudios realizados en ratas macho y hembra. La administración oral del enantiómero (R,R) de formoterol a dosis de 15 mg/kg/día (correspondientes a 2500 veces la MRHID basada en la BSA) causó una disminución en la tasa de embarazo que se atribuyó al deterioro de la fertilidad masculina.

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 Foradil Aerolizer sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron Foradil Aerolizer (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 Foradil Aerolizer 24 microgramos dos veces al día (9/271, 3,3%) que con Foradil Aerolizer 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 Foradil Aerolizer. El porcentaje de pacientes con exacerbaciones asmáticas graves en este estudio, fue un poco más elevado para Foradil Aerolizer que para placebo (para los tres grupos de tratamiento doble ciego: Foradil Aerolizer 24 microgramos dos veces al día (2/527, 0,4%), Foradil Aerolizer 12 microgramos dos veces al día (3/527, 0,6%) y placebo (1/514, 0,2%) y para el grupo de tratamiento abierto: Foradil Aerolizer 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 Foradil Aerolizer 12 microgramos dos veces al día comparado con Foradil Aerolizer 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 Foradil Aerolizer 24 microgramos dos veces al día (11/171, 6,4%) o Foradil Aerolizer 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 palpitaciones, 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

Muy raras:	Hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, angioedema, 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

Frecuentes: Palpitaciones

Poco frecuentes: Taquicardia

Frecuencia no conocida: Angina de pecho*, arritmias cardíacas*, como son fibrilación atrial*, taquicardia supraventricular*, extrasístoles*

Muy raras: Edema periférico

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

Muy 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: QT prolongado en el electrocardiograma*, aumento de la presión sanguínea (incluyendo hipertensión)*

*Estas reacciones adversas se notificaron en pacientes tratados con Foradil Aerolizer durante la etapa poscomercialización con una frecuencia no conocida.

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 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

Síntomas

Una sobredosificación de Foradil Aerolizer probablemente producirá los efectos típicos de los estimulantes beta₂-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 un betabloqueante 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 beta₂-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, Foradil Aerolizer 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

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

Absorción

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

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

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo o Biotransformación

Formoterol se elimina principalmente por vía metabólica, siendo la glucuronidación directa de la molécula la principal vía de metabolismo. Otra vía metabólica es la 0-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

En pacientes asmáticos y con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 ó 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día, aproximadamente el 10% y el 7% de la dosis, respectivamente, se recuperó en la orina como formoterol inalterado. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) constituyen el 40% y 60%, respectivamente, de la recuperación urinaria del formoterol inalterado, tras la administración de dosis únicas (12-120 microgramos) a voluntarios sanos y tras la administración de dosis únicas y repetidas a pacientes asmáticos.

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

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

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 ó 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día mediante inhalación durante 12 semanas, la excreción urinaria de formoterol inalterado aumentó aproximadamente entre un 18 y 84% comparado con las cantidades determinadas después de la primera dosis. La tasa de acumulación en niños no excedió a la de adultos, donde el incremento estuvo entre el 63 y el 73% (ver el apartado 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

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad en la reproducción no han mostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho administradas con el racemato de formoterol por vía oral a dosis de hasta 60 mg/kg/día (10000 veces la MRHID, basada en la BSA).

La administración oral a ratas de formoterol ((R,R)-enantiómero) a dosis de 15 mg/kg/día (2500 veces la MRHID basada en la BSA) causó una disminución en la tasa de embarazo que se atribuyó al deterioro de la fertilidad masculina.

En estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo, formoterol fumarato fue fetotóxico, ya que se observó retraso de la osificación y disminución del peso corporal fetal en ratas, y disminución en el número de cuerpos lúteos y sitios de implantación en conejos, administrado oralmente a dosis de 0,2 mg/kg/día (30 veces la MRHID basada en la BSA) y de 500 mg/kg/día (166000 veces la MRHID en base al BSA), respectivamente.

La administración oral formoterol ((R,R)-enantiómero) a ratas y conejos produjo teratogénesis a dosis de 500 y 20000 veces la MRHID en base al BSA, respectivamente. No se comunicaron efectos teratogénicos en ratas tras la inhalación de dosis de formoterol ((R,R)-enantiómero) hasta 91 µg/kg/día (15 veces la MRHID basada en la BSA).

En estudios de desarrollo perinatal y posnatal, la administración oral de racemato de formoterol a ratas preñadas resultó en muertes fetales, mortalidad neonatal y supresión del aumento de peso corporal a 6 mg/kg (1000 veces la MRHID basada en la BSA).

La administración oral de formoterol ((R,R)-enantiómero), en un estudio de desarrollo peri- y posnatal en ratas, resultó en una disminución del rendimiento de apareamiento y la tasas de preñez de la generación F1. Se observaron ligeros aumentos en la pérdida de camadas y ligeros aumentos en la pérdida de crías desde el nacimiento hasta el día 26 posparto a dosis correspondientes a 30 veces la MRHID basada en la BSA. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en los parámetros funcionales y conductuales. En la generación F2 no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en los parámetros reproductivos.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, el formoterol ((R,R)-enantiómero) causó atrofia tubular testicular, desechos espermáticos, oligospermia en epidídimos en machos a dosis de 3 mg/kg/día (1500 veces la MRHID en base al BSA).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Tinta negra de grado farmacéutico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Blister con 60 cápsulas + un dispositivo inhalador.

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

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.197

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

Fecha de la primera autorización: 04/sep/1998

Fecha de la última renovación: 30/sep/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022