

FORADIL[®]

fumarato de formoterol diidratado

Forma farmacêutica e apresentações

Cápsula contendo fumarato de formoterol diidratado micronizado para inalação. Embalagens com 30 ou 60 cápsulas acompanhadas ou não de 1 inalador.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS DE IDADE)

Composição

Cada cápsula com pó para inalação contém 12 microgramas de fumarato de formoterol diidratado.

Excipiente: lactose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: FORADIL é utilizado no tratamento de problemas respiratórios em asma e outras doenças que envolvam as vias aéreas, através da sua ação broncodilatadora.

Cuidados de armazenamento: FORADIL pode ser conservado por um período de até 12 meses em geladeira (2-8°C) seguido por um período de 12 meses em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) mantendo seus padrões de qualidade.

O medicamento é conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C) do momento da fabricação até a saída do medicamento do depósito da Novartis Biociências S.A. Após a saída do medicamento deste depósito, o medicamento é conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) por no máximo 12 meses. A data de utilização, que será de 12 meses a partir da data da saída do medicamento do depósito da Novartis, será impressa no cartucho, garantindo o período correto de uso.

Portanto, você deve conservar o medicamento em temperatura ambiente e utilizar até a data de utilização impressa no cartucho no campo “Utilizar o medicamento até”, mesmo que a data de validade seja superior.

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho bem como a data de utilização, no campo “Utilizar o medicamento até”. Não usar o produto após a data de utilização, mesmo que a data de validade seja superior.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. FORADIL não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seu médico o indique. Ele informará sobre o potencial risco de se administrar este medicamento durante a gravidez. Informe seu médico se está amamentando. Mães que estejam fazendo uso de FORADIL não devem amamentar.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Antes de inalar o medicamento, leia atentamente estas instruções, pois elas contêm informações importantes sobre o produto. Em caso de dúvida, peça orientação ao seu médico. Se você esquecer de administrar uma dose, faça-o assim que você se lembrar. Caso esteja perto do horário da próxima dose, não administre uma dose dobrada de FORADIL para compensar aquela que você se esqueceu; volte para seu esquema de tratamento habitual. Se você tiver acidentalmente usado uma dose maior de FORADIL que a prescrita por seu médico, você pode se sentir enjoado ou vomitar, ou ter tremores, dor de cabeça, aceleração do batimento cardíaco ou

sonolência. Avise imediatamente seu médico ou vá para um pronto-socorro. Você deve precisar de atenção médica. Leve a embalagem do medicamento com você.

Como usar as cápsulas com o inalador

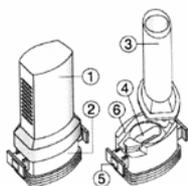
Atenção: Não engolir as cápsulas. Usar exclusivamente para inalação.

Siga as instruções para aprender a utilizar as cápsulas de FORADIL com o inalador.

FORADIL é utilizado no tratamento de doenças respiratórias; portanto, sua administração incorreta não produzirá o efeito desejado.

Remova as cápsulas do blíster apenas imediatamente antes de seu uso. Certifique-se que seus dedos estejam completamente secos para não molhar a cápsula.

O inalador é composto pelas seguintes partes:



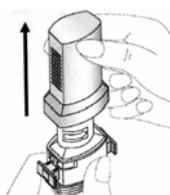
1. uma capa azul para proteger o bocal da base;
2. a base que permite uma liberação adequada do medicamento da cápsula;

Base

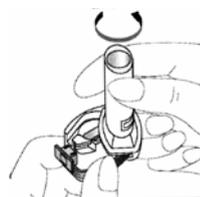
3. o bocal;
4. o compartimento para a cápsula;
5. os botões azuis com “asas” laterais projetadas e pinos em cada lado;
6. um canal de passagem do ar.

Para usar o inalador, proceda do seguinte modo:

1 - Retire a tampa do inalador.



2 – Abra o compartimento da cápsula, segurando firmemente a base do inalador e girando o bocal na direção indicada pela seta.

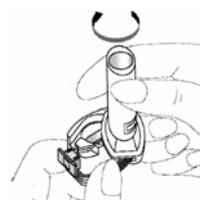


3 – Assegure que seus dedos estejam completamente secos. Retire uma cápsula do blister apenas imediatamente antes do seu uso e coloque-a no fundo do compartimento da cápsula.

Atenção: Não coloque a cápsula no bocal!



4 - Feche o compartimento da cápsula, voltando o bocal até que você escute um “click”.

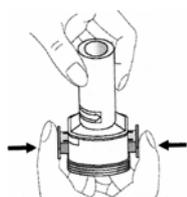


5 – Para liberar o pó da cápsula:

- Segure o inalador na posição vertical com o bocal para cima;

- Pressione firme e simultaneamente os botões azuis, para romper a cápsula. Em seguida, solte os botões. Faça isso apenas uma vez.

Obs: Neste passo, a cápsula pode partir-se em pequenos fragmentos de gelatina que podem atingir sua boca ou a garganta, no entanto, a gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Se os botões azuis travarem, puxe-os de volta a sua posição inicial com ajuda das “asas” laterais.



6 - Expire o máximo possível.



7- Para inalar seu medicamento profundamente para suas vias aéreas:

- Coloque o bocal do inalador na boca e incline levemente sua cabeça para trás;
- Feche firmemente os lábios ao redor dele;
- Inspire, pela boca, de maneira rápida, porém calmamente, e o mais profundamente possível.

Obs: Você deve ouvir um som de vibração, como se a cápsula girasse no espaço superior ao compartimento da cápsula. Se não ouvir esse ruído, abra o compartimento da cápsula e verifique se a cápsula está despreendida. Caso a cápsula esteja presa, abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata levemente no seu fundo. Em seguida, repita o passo 7.

NÃO TENTE DESPRENDER A CÁPSULA apertando repetidamente os botões.



8 – Após inspirar através do inalador, segure sua respiração pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir; enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida, expire pelo nariz. Abra o compartimento da cápsula e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Se ainda restar pó na cápsula, repita os passos de 6 a 8.

9 - Após o uso de todo o pó, abra o compartimento da cápsula (veja passo 2). Remova a cápsula vazia e utilize um pano seco ou uma escova macia para remover qualquer pó que por ventura restou.

Obs: não utilize água para limpar o inalador.



10. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Seguindo estes cuidados de conservação e posologia, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Como outros medicamentos, FORADIL pode causar alguns efeitos adversos. Em alguns estudos clínicos com FORADIL, graves crises de asma foram observadas (aumento grave na falta de ar, tosse, chiado ou aperto no peito, que podem resultar em hospitalização).

Alguns desses efeitos podem ser graves. Informe imediatamente seu médico caso você tenha broncoespasmo com chiado ou tosse e dificuldade de respirar (efeito grave incomum, provavelmente afeta menos de 1 em cada 100 pacientes), tenha reações alérgicas, como, por exemplo, sensação de

estar debilitado (ter pressão baixa), desenvolva *rash*, coceira ou inchaço facial, sinta sintomas de fraqueza muscular, espasmo muscular ou ritmo cardíaco anormal (isto pode significar que você tem um baixo nível de potássio no sangue) ou tenha batimento cardíaco irregular. Estes efeitos graves são muito raros (provavelmente afeta menos de 1 em cada 10.000 pacientes).

Outros efeitos: Comuns (provavelmente afetam de 1 a 10 em cada 100 pacientes): dor de cabeça, tremor, palpitações. Incomuns (provavelmente afetam menos de 1 em cada 100 pacientes): agitação, ansiedade, nervosismo, dificuldade para dormir, tontura, aceleração do batimento do coração, irritação da garganta, câibras e dores musculares. Muito raros (provavelmente afetam menos de 1 em cada 10.000 pacientes): náusea, alteração do paladar, inchaço das mãos, tornozelos ou pés, sede excessiva, eliminação da urina frequente e cansaço por um longo período (uma possível indicação de alta concentração de açúcar no sangue). Informe imediatamente seu médico, caso qualquer um destes efeitos lhe afete gravemente. Alguns desses efeitos desaparecem no decorrer do tratamento. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. Pode ser necessário alterar a dose ou até mesmo interromper o uso de algum desses medicamentos. Isto se aplica tanto a medicamentos de venda sob prescrição médica quanto aos de uso sem prescrição. Isto é particularmente importante caso você esteja fazendo uso de algum dos seguintes medicamentos:

- Inibidores da monoaminoxidase (iMAO) ou antidepressivos tricíclicos, os quais são medicamentos usados no tratamento da depressão e distúrbios de humor;
- Agentes simpatomiméticos, os quais são medicamentos como a adrenalina, usados no tratamento da asma e da congestão nasal;
- Antihistamínicos, medicamentos usados na prevenção ou no tratamento dos sintomas da resposta alérgica;
- Esteróides, medicamentos usados no tratamento da asma e outras doenças inflamatórias;
- Diuréticos, medicamentos usados no tratamento de edema (retenção de líquido), insuficiência cardíaca e pressão alta;
- Beta-bloqueadores, medicamentos usados para o tratamento de pressão alta, insuficiência cardíaca, angina, ansiedade, ritmo cardíaco anormal. Certos colírios usados para o tratamento de glaucoma podem conter beta-bloqueadores;
- quinidina, disopiramida e procainamida, medicamentos utilizados no tratamento do ritmo cardíaco anormal;
- Derivados de fenotiazinas, os quais são um grupo de medicamentos que controlam desordens mentais como esquizofrenia, mania, condições psicóticas e ansiedade;
- Digitálicos, medicamentos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca e ritmo cardíaco anormal;
- Derivados de xantina, uma classe de medicamentos utilizados no tratamento da asma e doenças obstrutivas crônicas das vias aéreas.

O seu médico pode lhe receitar outros medicamentos de uso regular pela condição de seu pulmão. Se isso ocorrer, não pare o tratamento e tampouco reduza a dose, mesmo que você se sinta melhor.

Contra-indicações e precauções: FORADIL é contra-indicado a pacientes com alergia conhecida (hipersensibilidade) ao formoterol ou a qualquer outro componente da formulação. As cápsulas de pó para inalação de FORADIL são adequadas para crianças acima de cinco anos de idade, desde que estas possam usar o inalador corretamente, contando com a ajuda de um adulto (ver “Como usar as cápsulas com o inalador”). Pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais podem usar FORADIL na mesma dose de outros adultos. Informe ao seu médico se você sofre de alguma doença do coração,

hipertireoidismo, se você tem algum distúrbio do coração, como um sinal elétrico anormal chamado “prolongamento do intervalo QT” ou se você é diabético. Informe imediatamente seu médico caso você tenha a impressão que o efeito de FORADIL esteja muito forte ou muito fraco, ou caso sua condição de respiração piore durante a administração de FORADIL.

FORADIL pertence à classe dos medicamentos chamados beta₂-agonistas de longa duração (LABAs). Um grande estudo realizado com um LABA diferente (salmeterol) demonstrou um aumento no risco de morte por asma. Não foi realizado um estudo para saber se este efeito também se aplica ao FORADIL. Fale com seu médico sobre esse risco e os benefícios do tratamento da asma com FORADIL.

Se tiver asma, você sempre deverá utilizar FORADIL com outro medicamento para asma contra inflamação (por ex.: corticóides inalatórios).

Quando fizer uso de FORADIL, não utilize outra medicação que contenha beta₂-agonista de longa duração, como o salmeterol.

No tratamento da asma, o FORADIL só deve ser usado como terapia adicional para pacientes sem controle adequado com outro medicamento de controle da asma (por exemplo, doses baixas ou intermediárias de corticóides inalatórios) ou pacientes cuja gravidade da doença indique o tratamento com dois medicamentos, incluindo FORADIL.

Em alguns estudos clínicos com FORADIL, graves crises de asma foram observadas.

O início ou aumento da dose da medicação não deverão ser utilizados para o tratamento de uma exacerbação de asma, estando somente indicados como doses adicionais à terapia de manutenção.

Se você tiver asma, não use FORADIL para o alívio de chiado repentino. Sempre tenha um medicamento beta₂-agonista de curta duração (um inalador de resgate como o salbutamol) para tratar os sintomas repentinos da asma.

A terapia com FORADIL pode levar a um nível baixo de potássio no sangue. Isso pode fazer com que você seja mais susceptível à arritmia cardíaca. Portanto, seu médico deve monitorar seu nível sanguíneo de potássio, especialmente se você tiver asma grave.

Em alguns pacientes, FORADIL pode causar tontura, caso isto ocorra, você não deve dirigir, utilizar máquinas ou realizar qualquer atividade que requeira atenção.

FORADIL contém lactose. Se você tiver intolerância grave a lactose, avise seu médico antes de usar FORADIL.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: agonista seletivo beta₂-adrenérgico, código ATC: R03AC13.

O formoterol é um potente estimulante seletivo beta₂-adrenérgico. Exerce efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (em 1 a 3 minutos), permanecendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e ocorrem apenas ocasionalmente.

O formoterol inibe a liberação de histamina e dos leucotrienos do pulmão humano sensibilizado passivamente. Algumas propriedades antiinflamatórias, tais como inibição de edema e do acúmulo de células inflamatórias, têm sido observadas em experimentos com animais.

Estudos *in vitro* em traquéia de cobaia indicaram que o formoterol racêmico e seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- são adrenoreceptores beta₂-agonistas altamente seletivos. O enantiômero (S, S)- foi 800 a 1.000 vezes menos potente que o enantiômero (R, R)- e não afetou a atividade deste no músculo liso da traquéia. Nenhuma base farmacológica para o uso de um dos dois enantiômeros em preferência à mistura racêmica foi demonstrada.

No homem, tem-se demonstrado que FORADIL é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.

O formoterol administrado pelo inalador em doses de 12 microgramas e 24 microgramas duas vezes ao dia mostrou fornecer um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, a qual foi mantida por no mínimo 12 horas e foi acompanhada por uma melhora subjetiva em termos de qualidade de vida, usando-se o “Saint George’s Respiratory Questionnaire”.

Farmacocinética

FORADIL tem uma dose terapêutica na faixa de 12 a 24 microgramas, duas vezes ao dia. Dados de farmacocinética plasmática do formoterol foram coletados em voluntários sadios após inalação de doses mais altas que as recomendadas e em pacientes com DPOC após inalação de doses terapêuticas. A excreção urinária de formoterol inalterado, utilizada como indicador indireto da exposição sistêmica, corresponde com os dados de disposição do fármaco no plasma. As meias-vidas de eliminação calculadas para urina e plasma são similares.

Absorção

Após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol diidratado por voluntários sadios, formoterol foi rapidamente absorvido para o plasma, atingindo a concentração máxima de 266 pmol/L em 5 min após a inalação. Em pacientes com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes ao dia, a média da concentração plasmática de formoterol estendeu-se entre 11,5 e 25,7 pmol/L e 23,3 e 50,3 pmol/L, respectivamente, 10 min, 2 horas e 6 horas após a inalação.

Estudos investigativos da excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- mostrou que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta em proporção a dose inalada (12 a 96 microgramas).

Após inalação de 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes ao dia durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 63 e 73% (última vs. primeira dose), em pacientes com asma, e entre 19 e 38% em pacientes com DPOC. Isto sugere um acúmulo limitado de formoterol no plasma com doses múltiplas. Não houve acúmulo relativo de um enantiômero em relação ao outro após doses repetidas.

Como relatado para outros fármacos inalados, é provável que a maioria do formoterol administrado pelo inalador seja ingerido e, em seguida, absorvido pelo trato gastrointestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol diidratado ³H-marcado foi administrado oralmente a 2 voluntários sadios, pelo menos 65% do fármaco foi absorvido.

Distribuição

A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas foi de 61 a 64%, e a ligação à albumina humana sérica foi 34%.

Não há saturação dos sítios de ligação na faixa de concentração atingida com doses terapêuticas.

Biotransformação

O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo a glicuronidação direta a principal via de biotransformação. A o-demetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância, envolvem sulfato conjugação do formoterol e deformilação seguida de sulfato conjugação. Isoenzimas múltiplas catalisam a glicuronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e o-demetilação (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco, apesar da inibição de uma isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapêuticamente relevantes.

Eliminação

Em pacientes asmáticos e com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes por dia, aproximadamente 10% e 7% da dose de formoterol inalterado é recuperado na urina, respectivamente. Os enantiômeros (R, R)- e (S, S)- contabilizaram, respectivamente, 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol, após doses únicas (12 a 120 microgramas) em voluntários saudáveis e após doses únicas e repetidas em pacientes com asma.

O fármaco e seus metabólitos foram completamente eliminados do organismo sendo aproximadamente dois terços de uma dose oral excretada na urina e um terço nas fezes. O *clearance* (depuração) renal do formoterol foi de 150 mL/min.

Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação terminal do formoterol no plasma, após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, foi 10 horas e as meias-vidas de eliminação dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, sendo derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

Populações especiais

Sexo: após correção do peso corpóreo, a farmacocinética de formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.

Idosos: a farmacocinética de formoterol não foi estudada em idosos.

Crianças: em um estudo em crianças entre 5 e 12 anos de idade com asma, nas quais se administrou 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes ao dia por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84%, quando comparado a quantidades medidas após a primeira dose. Acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, onde o aumento foi entre 63 e 73% (veja acima). Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.

Insuficiência hepática/renal: a farmacocinética de formoterol não foi estudada em pacientes com doença hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos

Mutagenicidade

Foram conduzidos testes de mutagenicidade cobrindo uma ampla faixa de parâmetros. Não foi encontrado efeito genotóxico em qualquer dos testes efetuados *in vitro* ou *in vivo*.

Carcinogenicidade

Estudos de dois anos em ratos e camundongos não indicaram qualquer potencial carcinogênico.

Camundongos machos tratados com níveis de dosagem bastante altos demonstraram uma incidência ligeiramente maior de tumor benigno de célula subcapsular adrenal. Entretanto, o mesmo não foi observado em um segundo estudo de alimentação para camundongos, no qual alterações patológicas com altas doses consistiram em um aumento da incidência de ambos os tumores benignos de músculo liso no trato genital das fêmeas e tumores de fígado em ambos os sexos. Tumores de músculo liso são efeitos conhecidos de beta-agonistas quando administrados em altas doses em roedores.

Dois estudos em ratos, com diferentes faixas de dosagem, demonstraram um aumento de leiomiomas mesovarianos. Esses neoplasmas benignos são tipicamente associados, em tratamentos prolongados de ratos, com altas dosagens de fármacos beta₂-adrenérgicos. Um aumento na incidência de cistos ovarianos e células tumorais benignas da teca e da granulosa foi também observado; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas em ovário de ratas, sendo os mesmos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas dosagens estavam de acordo com a incidência do controle histórico da população e não foram observados no ensaio de doses menores.

Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa na dose mais baixa do segundo estudo com ratos, dose esta que levou a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dosagem máxima recomendada de formoterol em humanos.

Baseando-se nas conclusões dos estudos e na ausência de potencial mutagênico, conclui-se que o uso de formoterol em doses terapêuticas não apresenta risco carcinogênico.

Toxicidade sobre a reprodução

Testes em animais não demonstraram potencial teratogênico. Após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

Indicações

- Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma como terapia adicional aos glicocorticóides inalatórios (vide “Precauções e advertências”).
- Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício.
- Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema. FORADIL mostrou aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

Contra-indicações

FORADIL é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade ao formoterol ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento não é recomendado a crianças com menos de cinco anos de idade.

Precauções e advertências

O formoterol, substância ativa do FORADIL, pertence à classe dos beta₂-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/1376) quando comparado com o grupo placebo (3/1379). Não foram realizados estudos específicos para determinar se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

- Dose recomendada

A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “Posologia e método de administração”).

- Terapia antiinflamatória

FORADIL não deve ser utilizado concomitantemente com outro beta₂-agonista de longa duração. No tratamento de pacientes com asma, deve-se utilizar formoterol somente como terapia adicional para os pacientes não controlados adequadamente com outro medicamento de controle da asma (por ex. doses baixas ou intermediárias de corticóides inalatórios) ou em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com duas terapias de manutenção, incluindo formoterol.

Em pacientes que não estejam recebendo terapia antiinflamatória, esta deve ser iniciada ao mesmo tempo que formoterol. Quando FORADIL for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia antiinflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia antiinflamatória após a introdução de FORADIL, mesmo quando os sintomas melhorarem.

Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de FORADIL. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de FORADIL deve ser usada.

- Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo (vide “Reações adversas”). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

O médico deve reavaliar a terapia da asma caso os sintomas persistirem ou o número de doses de FORADIL necessárias para o controle dos sintomas aumentar, pois geralmente indicam que a condição subjacente está deteriorada.

O início ou aumento da dose da medicação não deverão ser utilizados para o tratamento de uma exacerbação de asma, estando somente indicados como doses adicionais à terapia de manutenção. O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de um ataque agudo, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piorar.

- Condições concomitantes

Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com FORADIL, quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide “Interações medicamentosas”).

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo FORADIL, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

- Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta₂-agonistas, incluindo FORADIL. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide “Interações medicamentosas”). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorizados em tais situações.

- Broncoespasmo paradoxal

Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Gravidez e lactação

A segurança de FORADIL durante a gravidez e a lactação ainda não foi estabelecida. Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Como outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

Não se sabe se o formoterol passa para o leite materno. O fármaco foi detectado no leite de ratas lactantes. As mães em tratamento com FORADIL não devem amamentar.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Interações medicamentosas

FORADIL, como outros beta₂-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos como quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores de monoaminooxidases e antidepressivos tricíclicos ou qualquer outro fármaco que prolongue o intervalo QTc, pois a ação dos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada por estes agentes. Os fármacos que são conhecidos por prolongar o intervalo QTc tem um risco aumentado de arritmia ventricular (vide “Precauções e advertências”).

A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos não desejados de FORADIL.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteróides ou diuréticos pode potencializar o possível efeito hipopotassêmico dos beta₂-agonistas. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos (vide “Precauções e advertências”).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito de FORADIL. Portanto, FORADIL não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (inclusive colírios), a não ser que existam razões que obriguem seu uso.

Reações adversas

Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com FORADIL, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam FORADIL (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%).

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com FORADIL 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas de formoterol. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o FORADIL. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com FORADIL que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: FORADIL 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); FORADIL 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: FORADIL 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças acima de 5 anos

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado à do FORADIL 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e antiinflamatório. Um maior número de crianças que receberam FORADIL 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou FORADIL 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

Outras reações adversas

As reações adversas estão listadas em ordem decrescente de frequência, como segue: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem do mais ao menos grave.

Distúrbios do sistema imune

Muito raro: hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, edema angioneurótico, prurido, exantema).

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça, tremor.

Incomum: tontura.

Muito raro: disgeusia.

Distúrbios cardíacos

Comum: palpitações.

Incomum: taquicardia.

Muito raro: edema periférico.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Incomum: broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.

Distúrbios gastrintestinais

Muito raro: náusea.

Distúrbios musculoesquelético e do tecido conectivo

Incomum: câibra muscular, mialgia.

Os seguintes eventos pós-comercialização foram relatados em pacientes tratados com FORADIL:

Distúrbios do metabolismo e nutrição: hipopotassemia e hiperglicemia

Investigações: intervalo QT prolongado no eletrocardiograma

Posologia e forma de administração

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de cinco anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de FORADIL devem apenas ser utilizadas com o inalador.

- *Asma*

Terapia de manutenção regular

Adultos - Inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 microgramas de formoterol), duas vezes ao dia.

A dose máxima de manutenção recomendada de formoterol é 48 microgramas/dia.

Se necessário, 1 a 2 cápsulas, adicionalmente às requeridas para terapia de manutenção, podem ser usadas por dia para o alívio de sintomas comuns desde que a máxima dose diária recomendada de 48 microgramas/dia não seja excedida. Entretanto, se a necessidade de dose adicional for mais do que ocasional (ex., em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deve ser feita e a terapia reavaliada, já que isso pode indicar uma deterioração da condição subjacente. FORADIL não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da crise de asma. No caso de uma crise de asma, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado (vide “Precauções e advertências”).

Crianças acima de cinco anos - Inalação de uma cápsula (12 microgramas), duas vezes ao dia.

A dose máxima recomendada de formoterol é 24 microgramas/dia.

FORADIL não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos de um ataque de asma. No momento de um ataque agudo, um beta₂-agonista de ação rápida deve ser usado (veja “Precauções e advertências”).

- *Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido*

Adultos - Uma cápsula (12 microgramas) deve ser inalada, com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição. Em pacientes com histórico de broncoespasmo grave, a inalação de 2 cápsulas (24 microgramas) pode ser necessária como profilaxia.

Crianças acima de cinco anos - Uma cápsula (12 microgramas) deve ser inalada, com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição.

- *Doença pulmonar obstrutiva crônica*

Adultos - Para terapia de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 microgramas), duas vezes ao dia.

O efeito broncodilatador de FORADIL permanece significativo por 12 horas após a inalação. Portanto, na maioria dos casos, a terapia de manutenção, duas vezes ao dia controlará a broncoconstrição associada com condições crônicas, tanto de noite como de dia.

Superdose

• *Sintomas* - A superdose com FORADIL provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, a saber: náusea, vômitos, cefaléia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia e hiperglicemia.

• *Tratamento* - São indicados tratamentos sintomático e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados.

Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardioseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0026

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade - Vide cartucho.

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Embalado por: Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham, Inglaterra **ou** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3

Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basiléia, Suíça.



BPI 23.01.08 (Correção 28.03.08)

2007-PSB/GLC-0096-s