

Foradil
(fumarato de formoterol di-hidratado)

Novartis Biociências SA

Cápsulas

12 mcg

FORADIL®

fumarato de formoterol di-hidratado

APRESENTAÇÕES

Foradil® 12 mcg - embalagens contendo 30 ou 60 cápsulas (contendo fumarato de formoterol di-hidratado micronizado para inalação) acompanhadas ou não de 1 inalador.

VIA INALATÓRIA**USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de Foradil® contém 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado

Excipiente: lactose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Asma**

Vinte e sete ensaios clínicos internos em uma ampla faixa de idades incluíram populações pediátricas, de adultos e de idosos. Ensaios clínicos bem controlados demonstraram a superioridade do formoterol em relação ao placebo e salbutamol no tratamento da asma, com um intervalo de tempo de tratamento de 1 dia (dose única) a 12 semanas. Além disso, quatro estudos clínicos abertos de acompanhamento incluindo as populações pediátricas, de adultos e de idosos desses estudos anteriores foram realizados demonstrando eficácia e perfil de segurança aceitáveis de Foradil® por mais 12 meses de tratamento. Abaixo estão descritos três dos grandes ensaios clínicos que apoiaram a indicação de formoterol para asma em crianças, adultos e idosos, respectivamente.

O estudo DP/PD2 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 12 semanas, de grupos paralelos, que avaliou formoterol pó 12 mcg e 24 mcg por dia *versus* salbutamol pó 1200 mcg, diariamente, em 219 crianças com asma (5 a 13 anos de idade). O estudo concluiu que o formoterol pó 12 mcg, duas vezes ao dia, administrado na forma de cápsulas com pó para inalação através do inalador Aerolizer tem efeito broncodilatador superior quando comparado com salbutamol pó 400 mcg, três vezes ao dia, após 12 semanas de terapia, conforme avaliado pelo pico de fluxo expiratório (PEFR). Em relação à segurança, o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi ligeiramente melhor tolerado que salbutamol 400 mcg, três vezes ao dia ou sobre formoterol 6 mcg, duas vezes ao dia, durante 3 meses de tratamento.

O estudo DP/RD1 foi um estudo placebo-controlado, multicêntrico, duplo cego, entre pacientes que comparou doses múltiplas de 12 mcg de formoterol pó com doses múltiplas de 400 mcg de salbutamol pó em 304 pacientes (19 a 72 anos de idade) com asma, durante um período de 12 semanas de tratamento ativo. O estudo concluiu que o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior, tanto ao salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia quanto ao placebo com relação à variável de desfecho primário (PEFR pela manhã, antes da inalação). Em relação à segurança, o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi igualmente bem tolerado como o salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia ou o placebo, durante 3 meses de tratamento.

O estudo DP/RD3 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, que comparou a eficácia e tolerabilidade de 3 meses de formoterol pó para inalação 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia e salbutamol 400 mcg pó, quatro vezes ao dia, em 262 pacientes idosos (64 a 82 anos de idade) com asma. O estudo concluiu que o formoterol 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior ao salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia, com relação à variável de desfecho primário (PEFR pela manhã, antes da inalação) ao longo de 3 meses. Em relação à segurança, o formoterol foi ligeiramente melhor tolerado que o salbutamol.

Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercícios

Quatro estudos clínicos foram realizados com formoterol em pacientes tratados para a profilaxia de broncoespasmo induzido por exercício e dois estudos foram realizados em pacientes para a profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgeno inalado. Os três estudos principais que suportam a indicação de Foradil® na profilaxia do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício são descritos abaixo.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida pelo exercício**

Um estudo cruzado com 4 braços, de dose única, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado comparou formoterol 12 mcg e 24 mcg cápsulas com pó para inalação, 180 mcg de albuterol com inalador dosimétrico *versus* placebo em 17 pacientes (13-50 anos de idade) para a prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício. O estudo concluiu que uma única dose de formoterol 12 mcg ou 24 mcg proporciona uma proteção significativamente maior contra a broncoconstrição induzida pelo exercício, conforme avaliado pelo VEF₁ em comparação com placebo, 15 minutos e 4, 8 e 12 horas após a dosagem. Ambas as doses de formoterol proporcionaram proteção significativamente maior do que o albuterol em 4, 8 e 12 horas após a dose. Nenhuma diferença significativa na eficácia foi identificada entre formoterol 12 mcg e 24 mcg. Houve menos eventos adversos relatados com o formoterol 24 mcg.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida por alérgenos**

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, intrapaciente, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de uma dose única de formoterol inalado 24 mcg na proteção da broncoconstrição induzida por alérgenos em 24 pacientes (17 a 40 anos de idade) com asma, avaliada entre 3 e 32 horas após a inalação do medicamento do estudo. O estudo concluiu que o formoterol levou a uma proteção significativa e duradoura da broncoconstrição induzida pelo alérgeno, conforme avaliado pelo VEF₁. Em relação à segurança, o formoterol teve um perfil de tolerabilidade excelente.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida pelo ar frio**

Em um estudo controlado, a duração do efeito do formoterol inalado (24 mcg) foi comparada com a do placebo e de albuterol (200 mcg) em 12 pacientes asmáticos adultos que foram submetidos a testes de hiperventilação com ar seco frio (- 20 ° C) em 4 dias de estudo. No dia controle, eles foram submetidos a quatro testes de hiperventilação para assegurar a estabilidade funcional. Nos 3 dias remanescentes após o primeiro teste de hiperventilação, eles inalaram placebo, albuterol e formoterol em estudo randomizado e duplo-cego. O teste de hiperventilação foi repetido em 1, 4, e 8 horas e, se o efeito de bloqueio ainda estava presente, 12 e 24 h após o medicamento ter sido administrado. O estudo concluiu que a proteção contra a broncoconstrição, conforme avaliado pelo VEF₁, induzida pela hiperventilação de ar não condicionado em indivíduos asmáticos é significativamente mais prolongada após o uso de formoterol do que após o uso de albuterol.

DPOC

Dois grandes estudos controlados, multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, foram realizados na população-alvo de pacientes com DPOC (estudos 25827 02 056 e 25827 02 058). Ambos foram placebo-controlados e incluíram um braço comparador ativo. O objetivo primário em ambos os ensaios foi avaliar a eficácia de formoterol 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia, administrado pelo inalador Aerolizer® em comparação com o placebo. Em ambos os ensaios foi feita uma análise mais aprofundada de pacientes classificados como "reversível" ou "irreversível", em uma linha de base fundamentada em um ponto de corte de 15% de aumento no VEF₁, 30 minutos após a inalação de 200 mcg salbutamol. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham DPOC reversível em ambos os ensaios.

O estudo 25827 02 056 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, entre pacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 e 24 mcg, duas vezes ao dia) com placebo e brometo de ipratrópio MDI (40 mcg, quatro vezes ao dia) por 12 semanas em 698 pacientes (40 a 87 anos de idade) com DPOC. O estudo concluiu que o fumarato de formoterol (12 e 24 mcg, duas vezes ao dia) produziu melhoras estatisticamente e clinicamente significativas na função pulmonar, conforme medido pela área sob a curva de VEF₁, quando comparado com o placebo, após 12 semanas de tratamento. O fumarato de formoterol também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e foi mais eficaz do que o brometo de ipratrópio (40 mcg, quatro vezes ao dia) com tolerabilidade satisfatória similar.

O estudo 25827 02 058 foi um ensaio randomizado, entre pacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 mcg, duas vezes ao dia e 24 mcg, duas vezes ao dia) com placebo (duplo-cego) e com teofilina de liberação lenta por via oral (200-400 mg), em doses individuais com base nos níveis séricos (aberto), cada um administrado duas vezes por dia durante um ano em 725 pacientes (34 a 88 anos de idade) com DPOC. O estudo concluiu que fumarato de formoterol, ambos, 24 mcg e 12 mcg, duas vezes ao dia produziram melhoras clinicamente e estatisticamente significativas na função pulmonar, conforme medido pela área sob a curva de VEF, quando comparado

com o placebo, após 12 semanas de tratamento. O fumarato de formoterol também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e foi mais eficaz do que a teofilina, com tolerabilidade superior.

Referências Bibliográficas

Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Asthma- Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012 [133]
Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Prophylaxis of bronchospasm induced by inhaled allergens, cold air, or exercise –Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012 [134]
Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – COPD-Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012 [135]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

O mecanismo de ação e a farmacodinâmica do formoterol são de 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 anti-inflamatórias, tais como inibição de edema e do acúmulo de células inflamatórias, têm sido observadas em experimentos com animais.

Estudos *in vitro* em traqueia 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 traqueia. 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 Aerolizer® em doses de 12 microgramas e 24 microgramas duas vezes ao dia mostrou objetivamente 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 faixa de dose terapêutica 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 di-hidratado por voluntários sadios, o 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, 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)- mostraram que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta em proporção à dose inalada (12 a 96 microgramas).

Após inalação de 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 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 ingerida e, em seguida, absorvido pelo trato gastrointestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado 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/ Metabolismo**

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 terapeuticamente relevantes.

- **Eliminação**

Em pacientes asmáticos e com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, 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 inalterado, 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 de formoterol do sangue 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 di-hidratado, foi 10 horas e as meias-vidas de eliminação terminal dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, como derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

Populações especiais

- **Efeito do gênero:** após correção do peso corpóreo, a farmacocinética de formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.
- **Pacientes idosos:** a farmacocinética de formoterol não foi estudada na população de 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 di-hidratado, 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% (vide acima). Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.
- **Pacientes com insuficiência hepática/renal:** a farmacocinética de formoterol não foi estudada em pacientes com insuficiência 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 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 histórico da população controle 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. Os efeitos do formoterol sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo em geral foram avaliados em ratos machos e fêmeas, sexualmente maduros. Os estudos de reprodução em ratos não revelaram diminuição da fertilidade ou efeitos sobre o desenvolvimento embrionário inicial em doses orais de até 3 mg / kg (aproximadamente 1200 vezes a dose máxima diária recomendada no ser humano de pó para inalação, em uma base de mg/m²) Após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Foradil[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao formoterol ou a qualquer outro excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foradil[®] cápsulas com pó para inalação deve ser utilizado com o inalador Aerolizer[®] fornecido na embalagem.

- Morte relacionada à asma

O formoterol, substância ativa do Foradil[®], pertence à classe dos agonistas beta₂- adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, um diferente beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes tratados com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos específicos para determinar se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o Foradil[®].

- Dose recomendada

A dose recomendada de Foradil[®] 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 Modo de Usar”).

- Necessidade de tratamento anti-inflamatório na asma

No tratamento de pacientes com asma, use Foradil[®], um beta₂-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS) para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença claramente justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa duração.

Para crianças de 5 a 12 anos de idade, o tratamento combinado com um produto contendo um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) é recomendado, exceto nos casos em que um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) forem necessários separadamente (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Reações adversas”).

Foradil[®] não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta₂-agonista de longa duração (LABA).

Quando Foradil[®] for prescrito, o paciente deve ser avaliado quanto à adequação do tratamento anti-inflamatório que estiver recebendo. Os pacientes devem ser alertados a manter o tratamento anti-inflamatório inalterado 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 Foradil[®] sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam Foradil[®] quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (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 o tratamento da asma caso os sintomas persistam ou se o número de doses de Foradil[®] necessárias para o controle dos sintomas aumentar, pois geralmente indicam que a condição subjacente está deteriorada.

O tratamento com Foradil[®] não deve ser iniciado ou sua dose aumentada durante a exacerbação da asma.

Foradil[®] 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, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, 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 do tratamento com beta₂-agonistas, incluindo Foradil[®]. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em pacientes com asma grave, já que a hipopotassemia 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 outros tratamentos por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por tratamento alternativo.

- Via de administração incorreta

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas de Foradil[®] ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação Aerolizer[®]. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente Foradil[®] com o Aerolizer[®] (vide “Posologia e Modo de Uso”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Foradil[®] não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando Foradil[®].

Gravidez e lactação

- **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

- **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Foradil[®] em mulheres grávidas. Estudos limitados em animais não indicaram que Foradil[®] tenha algum efeito prejudicial direto ou indireto com respeito à toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). 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.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Lactação**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Foradil[®] durante a amamentação. Não se sabe se o formoterol passa para o leite materno. O fármaco foi detectado no leite de ratas lactantes (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, 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.

Este medicamento pode causar doping.

6. 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 monoaminoxidases 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 “Advertências e Precauções”).

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

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

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar Foradil® em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de Foradil® são transparentes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 5 anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de Foradil® devem apenas ser utilizadas com o inalador fornecido na embalagem de Foradil®.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “Advertências e Precauções”).

As instruções detalhadas do manuseio estão incluídas na bula presente na embalagem.

As cápsulas devem ser removidas do blister apenas imediatamente antes da utilização.

Posologia

Adultos

- Asma

Para tratamento de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas (equivalente a 12 a 24 microgramas de formoterol), duas vezes ao dia. Foradil® deve ser prescrito apenas em adição a um corticosteroide inalatório.

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

Se necessário, 1 a 2 cápsulas, adicionalmente às requeridas para tratamento 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 (por ex.: em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deve ser feita e o tratamento reavaliado, 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 “Advertências e Precauções”).

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

O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 microgramas) deve ser inalado, 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.

Em pacientes com asma persistente, o uso de Foradil® para prevenção de broncoespasmo induzido por exercícios ou antes da exposição inevitável a um alérgeno conhecido, pode ser clinicamente indicado, no entanto, o tratamento para asma também deve incluir um corticosteroide inalatório (ICS).

- Doença pulmonar obstrutiva crônica

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

Crianças acima de cinco anos

- Asma

Para tratamento de manutenção regular, inalação de uma cápsula (12 microgramas), duas vezes ao dia. Foradil[®] deve ser prescrito apenas em adição a um corticosteroide inalatório.

Para crianças de 5 a 12 anos de idade, o tratamento combinado com um produto contendo um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) é recomendado, exceto nos casos em que um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) forem necessários separadamente (vide “Advertências e Precauções”).

A dose máxima recomendada é de 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 curta duração deve ser usado (vide “Advertências e Precauções”).

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

O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 microgramas) deve ser inalado com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição.

Em pacientes com asma persistente, o uso de Foradil[®] para prevenção de broncoespasmo induzido por exercícios ou antes da exposição inevitável a um alérgeno conhecido, pode ser clinicamente indicado, no entanto, o tratamento para asma também deve incluir um corticosteroide inalatório (ICS).

Foradil[®] não é recomendado para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Adultos e crianças acima de cinco anos

O efeito broncodilatador de Foradil[®] permanece significativo por 12 horas após a inalação. Portanto, na maioria dos casos, o tratamento de manutenção, duas vezes ao dia controlará a broncoconstrição associada com as condições crônicas, tanto de noite como de dia.

Populações especiais

- Insuficiência renal

O formoterol não foi estudado em pacientes com insuficiência renal (vide “Farmacocinética”).

- Insuficiência hepática

O formoterol não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática (vide “Farmacocinética”).

- Idosos (mais de 65 anos de idade)

A farmacocinética do formoterol não foi estudada em populações idosas (vide “Farmacocinética”). Os dados disponíveis a partir dos estudos clínicos conduzidos em pacientes idosos não sugerem que a dosagem deva ser diferente dos outros adultos (vide “Resultados de eficácia”).

Como usar as cápsulas com o inalador:

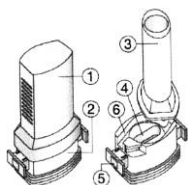
Atenção: Não engolir as cápsulas. Usar exclusivamente para inalação.

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:



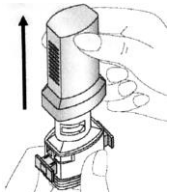
1. uma capa azul para proteger o bocal da base;
2. a base que permite uma liberação adequada do medicamento da cápsula;

A base consiste em:

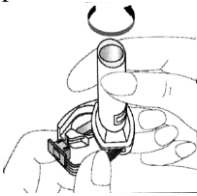
3. o bocal;
4. o compartimento para a cápsula;
5. os botões azuis com “asas” laterais projetadas e pinos em cada lado;
6. um canal de passagem do ar.

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.

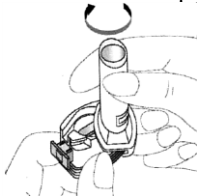


- 3 – Assegure que seus dedos estejam completamente secos. Retire uma cápsula do blíster apenas imediatamente antes do seu uso e coloque-a no fundo do compartimento da cápsula.

Atenção: Não coloque a cápsula no bocal!



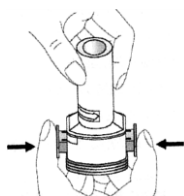
- 4 – Feche o compartimento da cápsula, voltando o bocal até que você escute um “click”.



- 5 – Para liberar o pó da cápsula:

- Segure o inalador Aerolizer 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. Não perfure a cápsula mais de uma vez. Se os botões azuis travarem, puxe-os de volta a sua posição inicial com ajuda das “asas” laterais.



6 – Expire (solte todo o ar do seu pulmão) 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 solta. Caso a cápsula esteja presa, bata levemente o fundo do inalador e, em seguida, repita o passo 7.

NÃO TENHA DESPRENDER A CÁPSULA apertando repetidamente os botões.



8 – Após inspirar através do inalador Aerolizer, segure sua respiração pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir; enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida, expire pelo nariz. Você sentirá um sabor doce da lactose em sua boca. Você pode sentir um pouco da medicação no fundo da sua garganta. Isto é normal. 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 (vide 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 Aerolizer.



10 – Feche o bocal e recoloca a tampa.

Por quanto tempo o inalador pode ser utilizado:

A dose exata liberada de medicamento pelo inalador foi estudada para o uso de até 360 cápsulas. Você precisará de um novo inalador após o uso de 360 cápsulas com o seu inalador atual para garantir a dose correta do medicamento.

Portanto, após o uso de 2 embalagens de Foradil® Refil de 60 cápsulas por medicamento, você precisará adquirir uma embalagem de Foradil® contendo um inalador.

Você não deve usar o inalador após tê-lo usado com 360 cápsulas, mesmo que aparentemente esteja funcionando, porque você pode não receber a dose correta do medicamento.

Se você utiliza um total de 4 cápsulas por dia, 360 cápsulas serão consumidas em 90 dias (aproximadamente 3 meses).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com duração de 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%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- 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 a idade a partir de 12 anos ou mais, 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 Foradil[®] 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 para abordar esta observação 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 de 5 a 12 anos com asma

A segurança de Foradil[®] 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 anti-inflamatório. 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%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”.

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA, versão 15.1 (Tabela 1). Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes

Distúrbios do sistema imune	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, <i>rash</i>)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrointestinais	

Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas da experiência de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência de pós-comercialização em pacientes tratados com Foradil®. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos em MedDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas estão listadas na tabela abaixo (Tabela 2), em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida):

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Rash
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

• Sintomas - A superdose com Foradil® provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, a saber: náusea, vômitos, cefaleia, tremor, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0068.0026

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ:56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

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

Embalado por: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Espanha.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 06.12.12

2012-PSB/GLC-0568-s

VPS2

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/10/2014	0903986/13-4	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS1	12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 30 12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 30 + INALADOR 12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 60 12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 60 + INALADOR
11/04/2014		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS2	12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 30 12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 30 + INALADOR 12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 60 12 MCG CAP PÓ INAL CT BL AL/AL x 60 + INALADOR