



FLUIR[®]
(fumarato de formoterol
di-hidratado)

Hypermarcas S.A.

Cápsula dura

12mcg



Mantecorp

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FLUIR®

fumarato de formoterol di-hidratado

APRESENTAÇÕES

Cápsulas contendo fumarato de formoterol di-hidratado em pó micronizado para inalação.

Fluir® apresenta-se em embalagens com 20, 30 ou 60 cápsulas sem inalador e com 30 cápsulas com inalador.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INALATÓRIA POR VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

fumarato de formoterol di-hidratado.....	12mcg
excipiente q.s.p.....	1 cápsula
(lactose)	



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

- Profilaxia e tratamento de broncoconstricção 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 broncoconstricção em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema. Fluir® 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. Ensaio clínico bem controlado 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 fumarato de formoterol di-hidratado 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 12mcg e 24mcg por dia *versus* salbutamol pó 1200mcg, diariamente, em 219 crianças com asma (5 a 13 anos de idade). O estudo concluiu que o formoterol pó 12mcg, duas vezes ao dia, administrado na forma de cápsulas com pó para inalação através de inalador tem efeito broncodilatador superior quando comparado com salbutamol pó 400mcg, três vezes ao dia, após 12 semanas de terapia, conforme avaliado pelo pico de fluxo expiratório (PEFR). Em relação à segurança, o formoterol 12mcg, duas vezes ao dia, foi ligeiramente melhor tolerado que salbutamol 400mcg, três vezes ao dia ou sobre formoterol 6mcg, 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 12mcg de formoterol pó com doses múltiplas de 400mcg 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 12mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior, tanto ao salbutamol 400mcg, 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 12mcg, duas vezes ao dia, foi igualmente bem tolerado como o salbutamol 400mcg, 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 12mcg e 24mcg, duas vezes ao dia e salbutamol 400mcg pó, quatro vezes ao dia, em 262 pacientes idosos (64 a 82 anos de idade) com asma. O estudo concluiu que o formoterol 12mcg e 24mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior ao salbutamol 400mcg, 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 fumarato de formoterol di-hidratado na profilaxia do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício são descritos abaixo.

• Profilaxia da broncoconstricção induzida pelo exercício

Um estudo cruzado com 4 braços, de dose única, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado comparou formoterol 12mcg e 24mcg cápsulas com pó para inalação, 180mcg de albuterol com inalador dosimétrico *versus* placebo em 17 pacientes (13-50 anos de idade) para a prevenção da broncoconstricção induzida pelo exercício. O estudo concluiu que uma única dose de formoterol 12mcg ou 24mcg proporciona uma proteção significativamente maior contra a broncoconstricção 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 12mcg e 24mcg. Houve menos eventos adversos relatados com o formoterol 24mcg.

• Profilaxia da broncoconstricção induzida por alérgenos

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, intrapaciente, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de uma dose única de formoterol inalado 24mcg na proteção da broncoconstricção 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 broncoconstricção induzida pelo alérgeno, conforme avaliado pelo VEF₁. Em relação à segurança, o formoterol teve um perfil de tolerabilidade excelente.

• Profilaxia da broncoconstricção induzida pelo ar frio

Em um estudo controlado, a duração do efeito do formoterol inalado (24mcg) foi comparada com a do placebo e de albuterol (200mcg) 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 broncoconstricção, 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 12mcg e 24mcg, duas vezes ao dia, administrado pelo inalador 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 200mcg salbutamol. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham DPOC reversível em ambos os ensaios.

O estudo 25827 02 056 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, entrepacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 e 24mcg, duas vezes ao dia) com placebo e brometo de ipratrópico MDI (40mcg, 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 24mcg, duas vezes ao dia) produziu melhorias 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 ipratrópico (40 mcg, quatro vezes ao dia) com tolerabilidade satisfatória similar.

O estudo 25827 02 058 foi um ensaio randomizado, entrepacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12mcg, duas vezes ao dia e 24mcg, duas vezes ao dia) com placebo (duplo-cego) e com teofilina de liberação lenta por via oral (200-400mg), 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, 24mcg e 12mcg, duas vezes ao dia produziram melhorias 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



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 adrenorreceptores 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 fumarato de formoterol di-hidratado 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 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

Fluir® 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 266pmol/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 25,7pmol/L e 23,3 e 50,3pmol/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 gastrintestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol dihidratado 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 sadios 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 150mL/min.

Em voluntários sadios, 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 3mg/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

Fluir® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao formoterol ou a qualquer outro excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fluir® cápsulas com pó para inalação deve ser utilizado com o inalador fornecido na embalagem.

- Morte relacionada à asma

O formoterol, substância ativa do Fluir®, 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 Fluir®.

- Dose recomendada

A dose recomendada de Fluir® 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 Fluir®, 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”).

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

Quando Fluir® 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 Fluir®, mesmo quando os sintomas melhorarem.

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

- Exacerbações da asma

Estudos clínicos com fumarato de formoterol di-hidratado sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam fumarato de formoterol di-hidratado 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 Fluir® necessárias para o controle dos sintomas aumentar, pois geralmente indicam que a condição subjacente está deteriorada.

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

Fluir® 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 Fluir®, 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 Fluir®, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.



- Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar do tratamento com beta₂-agonistas, incluindo Fluir®. 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 fumarato de formoterol di-hidratado ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente Fluir® com o inalador (vide “Posologia e Modo de Uso”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Fluir® não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando Fluir®.

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 fumarato de formoterol di-hidratado em mulheres grávidas. Estudos limitados em animais não indicaram que fumarato de formoterol di-hidratado 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 fumarato de formoterol di-hidratado 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 Fluir® 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 dopping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fluir®, como outros beta₂-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos como quinidina, disopiramida, 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 Fluir®.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides 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 “Advertências e Precauções”).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito de Fluir®. Portanto, Fluir® 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 em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).



Mantecorp

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Características do produto:

Cápsula transparente nº3, contendo pó branco, solto e livre de partículas estranhas.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

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

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

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. Fluir® 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, adicionais 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. Fluir® 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 Fluir® 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. Fluir® 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.

Fluir® 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



Mantecorp

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 Fluir® 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).

Fluir® não é recomendado para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Adultos e crianças acima de cinco anos

O efeito broncodilatador de Fluir® permanece significativo por 12 horas após a inalação. Portanto, na maioria dos casos, o tratamento de manutenção, duas vezes ao dia controlará a broncoconstricção 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”).

Instruções de uso:

ATENÇÃO: NÃO ENGULA AS CÁPSULAS. USE EXCLUSIVAMENTE PARA INALAÇÃO.

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

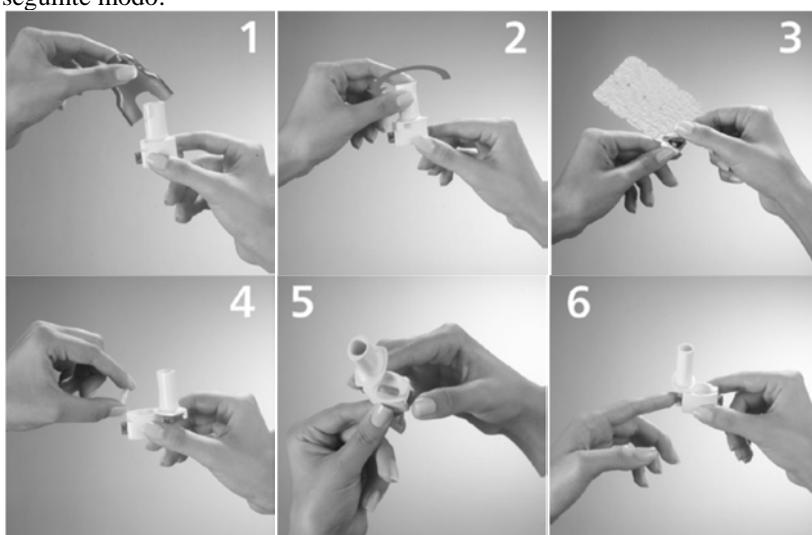
Fluir® é utilizado no tratamento de doenças respiratórias; portanto, sua administração incorreta não produzirá o efeito desejado.

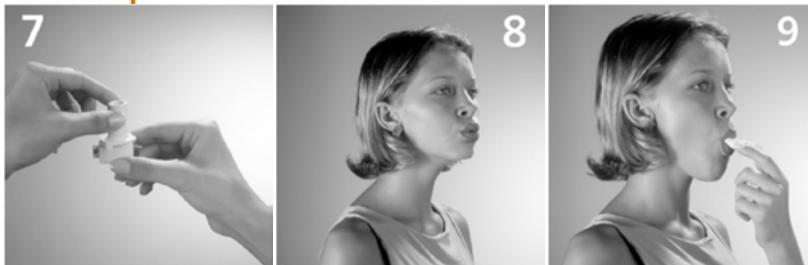
Siga as instruções para aprender a utilizar as cápsulas de Fluir® com o inalador.

Use as cápsulas de Fluir® **apenas com o inalador** fornecido na embalagem. Ele foi desenvolvido especialmente para o uso das cápsulas de Fluir®.

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

Não engula a cápsula. O pó dentro da cápsula é para inalação apenas. Para usar o inalador, proceda do seguinte modo:





1. Retire a tampa.
 2. Segure firmemente a base do inalador e, para abrir, gire o bocal na direção indicada pela seta.
 3. Remova a cápsula do blister, levantando e puxando a aba de alumínio. É importante que a cápsula somente seja retirada do blister imediatamente antes do uso.
 4. Coloque a cápsula no compartimento adequado, na base do inalador.
 5. Mantenha o inalador em posição vertical, pressione os botões laterais completamente, uma só vez, acompanhando visualmente a perfuração das duas extremidades da cápsula.
 6. Solte os botões e, em seguida, pressione levemente um deles, empurrando um dos lados da cápsula para certificar-se de que ela se encontra solta no fundo do compartimento. Soltar a cápsula é uma operação que garante a eficácia da aspiração, pois durante a perfuração a cápsula pode ficar presa no fundo do compartimento.
 7. Gire o bocal de volta para a posição fechada.
 8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
 9. Coloque aproximadamente 2/3 do bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, como se a cápsula girasse na câmara do inalador com a dispersão do produto.
 10. Quando ouvir o som de vibração, segure a respiração pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso, retire o inalador da boca. Em seguida, respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Se ainda restar pó na cápsula, repita os passos de 5 a 9.
 11. Após o uso, abra o inalador e remova a cápsula vazia. A cápsula poderá ter-se partido em pequenos fragmentos e estes fragmentos de gelatina poderão ter atingido sua boca ou garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos de gelatina podem permanecer no fundo do compartimento e estes resíduos deverão ser removidos com o auxílio de uma escovinha ou pincel macio. Feche o bocal e recoloque a tampa.
- L limpeza do inalador.* Para melhor conservação de seu inalador, utilize escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após a última inalação do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não utilize água para limpar o inalador. Seguindo estes cuidados de conservação e posologia, a vida útil estimada de seu inalador será de 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 fumarato de formoterol di-hidratado, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam fumarato de formoterol di-hidratado (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 fumarato de formoterol di-hidratado 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com fumarato de formoterol di-hidratado 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 fumarato de formoterol di-hidratado. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com fumarato de formoterol di-hidratado que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: fumarato de formoterol di-hidratado 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); fumarato de formoterol di-hidratado 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: fumarato de formoterol di-hidratado 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 fumarato de formoterol di-hidratado 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado à do fumarato de formoterol di-hidratado 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 fumarato de formoterol di-hidratado 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou fumarato de formoterol di-hidratado 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”.

Quadro 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 (**Quadro 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.

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

Distúrbios do sistema imune

Muito raros: Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, *rash*)

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 gastrintestinais

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):



Mantecorp

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência de pós-comercialização em pacientes tratados com fumarato de formoterol di-hidratado. 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 no quadro abaixo (**Quadro 2**), em ordem decrescente de gravidade:

Quadro 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida).

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Hipopotassemia e hiperglicemia

Distúrbios cardíacos

Angina *pectoris*, 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 Fluir® 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.



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7287.0497

Farm. Responsável: Dr. Alexandre de Abreu Villar - CRF-RJ nº 7.472

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Hypermarcas S.A.

Rua Nova Cidade, nº 404 - Vila Olímpia - São Paulo - SP - CEP 04547-070

C.N.P.J.: 02.932.074/0001-91 – Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/01/2014	0062656/14-2	10457- SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2014	0062656/14-2	10457- SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2014	Inclusão inicial	VP/VPS	Cápsulas 12mcg
23/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2015	III - Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsulas 12mcg