



FLUIR[®]

(fumarato de formoterol di-hidratado)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula dura

12mcg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**Fluir®****fumarato de formoterol di-hidratado****APRESENTAÇÕES**

Cápsula dura.

Embalagens contendo 20, 30 ou 60 cápsulas duras sem inalador.

Embalagens contendo 20 ou 30 cápsulas duras com inalador.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INALATÓRIA POR VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém:

fumarato de formoterol di-hidratado.....12mcg

excipiente q.s.p.....1 cápsula dura
(lactose).

II - 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. Fluir® mostrou aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma¹

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 formoterol 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). O estudo concluiu que o formoterol pó 12mcg, duas vezes ao dia, administrado na forma de cápsulas dura com pó para inalação através do 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) 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) 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 exercícios²

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 formoterol 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 12mcg e 24mcg cápsulas dura com pó para inalação, 180mcg de albuterol com inalador dosimétrico versus placebo em 17 pacientes (13-50 anos) para a prevenção da broncoconstrição induzida

pelo exercício. O estudo concluiu que uma única dose de formoterol 12mcg ou 24mcg 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 12mcg e 24mcg. Houve menos eventos adversos relatados com o formoterol 24mcg.

- **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 24mcg na proteção da broncoconstrição induzida por alérgenos em 24 pacientes (17 a 40 anos) 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 (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 24h 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.

DPOC³

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 placebos 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, entre pacientes, que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 e 24mcg, duas vezes ao dia) com placebo e brometo de ipratrópio MDI (40mcg, quatro vezes ao dia) por 12 semanas em 698 pacientes (40 a 87 anos) com DPOC. O estudo concluiu que o fumarato de formoterol (12 e 24mcg, 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 (40mcg, 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 (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) com DPOC. O estudo concluiu que fumarato de formoterol, ambos, 24mcg e 12mcg, 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

1. Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Asthma-Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012.
2. 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.
3. Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – COPD Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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 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 Fluir® 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 5min 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 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 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 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 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 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

Para fertilidade, reprodução e desenvolvimento de estudos de toxicologia, ver seção “Advertências e precauções – Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo”.

• Estudo de toxicidade juvenil

Em um estudo de toxicidade juvenil em ratos, o formoterol ((R, R) - enantiômero) causou atrofia tubular testicular, detritos espermáticos, oligospermia em epidídimos em machos a 3mg/kg/dia [correspondendo a 1500 vezes, a dose máxima recomendada em humanos (MRHID) baseado na superfície de área corporal (BSA)].

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fluir[®] cápsula dura 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 (13/13.176) quando comparado com o grupo placebo (3/13.179). Não foram realizados estudos específicos para determinar se a taxa de mortes relacionada 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, 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 (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 > 0,44seg; 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 dura de Fluir® ao invés de colocar as cápsulas dura 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 usar”). 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, homens e mulheres em potencial reprodutivo

• Gravidez

Não existem estudos adequados ou controlados em mulheres grávidas para informar o risco associado ao produto.

Existem dados limitados quanto à utilização de fumarato de formoterol di-hidratado em mulheres grávidas. Em estudos de reprodução animal, a administração oral de do fumarato de formoterol racemato em ratos resultou em fetotoxicidade em doses 30 vezes a mais que a dose máxima recomendada à inalação humana (MRHID) baseado na área de superfície do corpo (BSA), enquanto que em coelhos, nenhuma fototoxicidade foi observada com doses 20000 vezes a MRHID com base na BSA.

Em estudos conduzidos por outra empresa, a administração oral de formoterol (R,R)-enantiomero em ratos e coelhos resultaram em teratogenicidade em 500 e 20000 vezes, respectivamente, a MRHID

baseada na BSA. O uso de formoterol deve ser realizado durante a gravidez somente se o benefício superar os potenciais riscos ao feto.

- **Considerações clínicas**

- **Trabalho de parto e parto**

Como outros estimulantes beta2-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

- **Dados em animais**

Em estudos de desenvolvimento embriofetal, o racemato de formoterol foi administrado por via oral a ratos (0,2, 6 e 60mg/kg/dia) e coelhos (0,2, 60 e 500mg/kg/dia) durante o período de organogênese. Em ratos, ossificação retardada e diminuição do peso corporal fetal foram observados com 0,2 e 6mg/kg/dia, respectivamente, correspondendo a 30 e 1000 vezes, o MRHID baseado em BSA. Em coelhos, a diminuição espontânea no número de corpos lúteos e locais de implantação foi observada em 500mg/kg/dia (correspondendo a 166000 vezes o MRHID com base em BSA) e a dose sem efeito foi de 60mg/kg/dia (correspondendo a 20000 vezes o MRHID com base no BSA).

Num estudo de desenvolvimento peri e pós-natal, ratas grávidas foram administradas por via oral com racemato de formoterol (0,2, 6 e 30mg/kg/dia) desde o dia 17 de gestação até ao final da lactação. Natimortos, mortalidade neonatal e supressão do ganho de peso corporal foram observados na prole F1 a 6mg/kg/dia (correspondendo a 1000 vezes o MRHID com base na BSA). Esses efeitos também foram observados em um estudo de adoção de enfermagem em ratos (ver dados de animais em lactação). Nenhum efeito sobre os parâmetros reprodutivos e de desenvolvimento foi observado tanto na prole F1 quanto na F2.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal conduzidos por outra empresa, o formoterol ((R,R) - enantiômero) demonstrou ser teratogênico após administração oral a ratos e coelhos, mas não após inalação em ratos. Em um estudo combinado de fertilidade e reprodução, ratos machos e fêmeas foram tratados com formoterol ((R, R) – enantiômero oral (gavagem) por 9 semanas e por 2 semanas antes do acasalamento, respectivamente. O tratamento das fêmeas continuou durante o acasalamento, gravidez e lactação. Foram observados hérnia umbilical, efeitos embriocidas e aumento da perda de filhotes com doses de 3mg/kg/dia (correspondendo a 500 vezes o MRHID baseado em BSA) e braquignatia, com doses de 15mg/kg/dia (correspondendo a 2500 vezes o MRHID com base em BSA). Em coelhos, cistos hepáticos subcapsulares observados em fetos indicaram teratogenicidade a 60mg/kg/dia (correspondendo a 20.000 vezes o MRHID com base em BSA). No estudo de desenvolvimento embrio-fetal por inalação em ratos, nenhum efeito teratogênico foi observado até a dose máxima testada de 0,091mg/kg/dia (15 vezes o MRHID com base em BSA).

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**

Não se sabe se o formoterol é transferido para o leite materno. No entanto, o formoterol é transferido ao leite de ratas lactantes após administração oral. O desenvolvimento e benefícios da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade médica da mãe para o uso de formoterol e qualquer potencial efeito adverso na amamentação por conta de formoterol.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano - O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- **Dados em animais**

Em um estudo de adoção cruzada em ratos, o racemato de formoterol (6mg/kg/dia) foi administrado por via oral desde o dia 17 de gestação até o dia 21 de lactação. Filhotes de mães tratadas com formoterol exibiram peso ao nascer significativamente reduzido, mas, quando amamentados por 14 dias por ratas controle, seus pesos corporais tornaram se comparáveis aos dos controles. Quando os filhotes das ratas controle foram cruzados e amamentados pelas ratas tratadas com formoterol, observou-se uma diminuição no peso corporal evidente após 14 dias.

- **Homens e mulheres com potencial reprodutivo**

Não existem recomendações especiais para mulheres com potencial reprodutivo.

• Infertilidade

Não existem dados sobre o efeito do formoterol na fertilidade humana. Não foi observado nenhum comprometimento na fertilidade com racemato de formoterol quando administrado oralmente com 60mg/kg/dia (correspondendo a 10000 vezes o MRHID baseado em BSA) em estudos realizados em ratos machos e fêmeas. A administração oral de formoterol-(R,R)-enantiomero causou uma diminuição na taxa de gravidez a 15mg/kg/dia (correspondendo a 2500 vezes o MRHID com base no BSA) e foi atribuído a insuficiência da fertilidade masculina.

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.

Atenção: Contém lactose monoidratada (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/ cápsula dura. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento pode causar doping.

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, macrolídeos, inibidores de monoaminooxidasas 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”).

Existe um risco elevado de arritmias em pacientes recebendo anestesia concomitante com hidrocarbonetos halogenados.

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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Prazo de validade: 18 meses.

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.

Fluir[®] apresenta-se como cápsula dura transparente contendo pó branco, solto e livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Alvo populacional geral

Adultos

• Asma

Para tratamento de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas dura (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 48microgramas/dia.

Se necessário, 1 a 2 cápsulas dura, 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

48microgramas/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 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 dura para inalação (12microgramas) 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 dura (24microgramas) 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 dura (12 a 24microgramas), duas vezes ao 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”).

Pacientes pediátricos (crianças com 5 anos ou mais)

- **Asma**

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

Para crianças de 5 a 12 anos, 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 24microgramas/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**

O conteúdo de uma cápsula dura para inalação (12microgramas) 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.

Adultos e crianças com 5 anos ou mais

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 broncoconstrição associada com as condições crônicas, tanto de noite como de dia.

- **Pacientes geriátricos (com 65 anos ou mais)**

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”).

Método de administração

Para uso inalatório por via oral em adultos e em crianças 5 anos ou mais.

As cápsulas dura 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.
- utilizar a cápsula dura somente com o inalador.
- instruir o paciente que as cápsulas duras 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.

É importante que o paciente entenda que a cápsula gelatinosa pode se fragmentar e pequenos pedaços de gelatina podem alcançar a boca ou garganta após a inalação. A tendência de que isso ocorra é minimizada quando a cápsula não é perfurada mais do que uma vez. A cápsula feita de gelatina comestível não é prejudicial se ingerida.

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

Como usar as cápsulas duras com o inalador:

Atenção: as cápsulas duras não devem ser engolidas. Devem ser usadas exclusivamente para inalação.

As instruções para aprender a utilizar as cápsulas dura de Fluir® com o inalador devem ser seguidas.

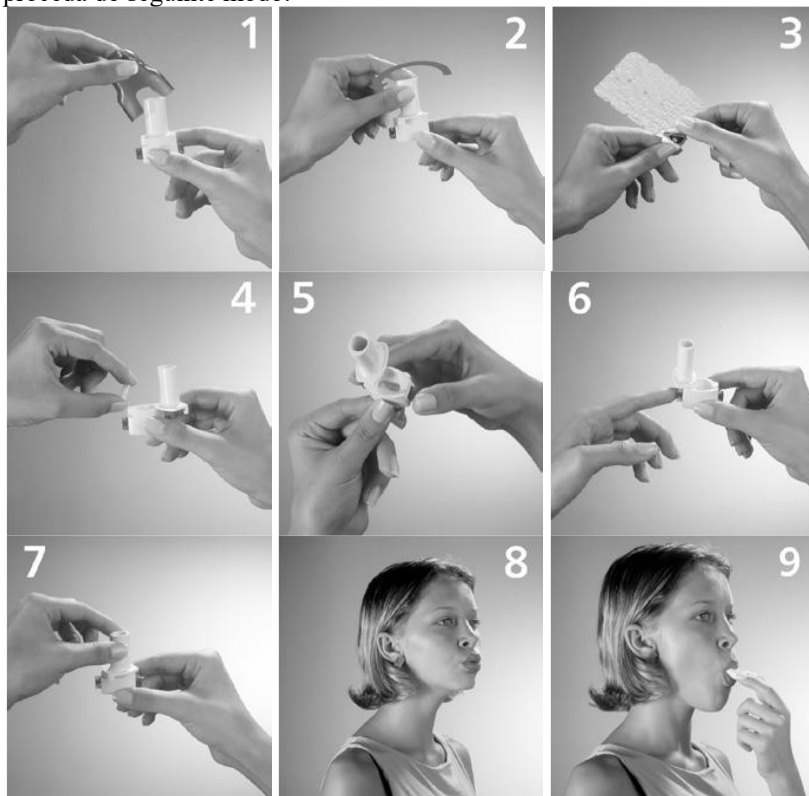
Fluir® é utilizado no tratamento de doenças respiratórias; portanto, sua administração incorreta não produzirá o efeito desejado.

Siga as instruções para aprender a utilizar as cápsulas dura 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 dura de Fluir®.

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

Não engula a cápsula dura. O pó dentro da cápsula dura 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 dura 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 dura.
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 dura é uma operação que garante a eficácia da aspiração, pois durante a perfuração a cápsula dura 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 dura 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 dura. Se ainda restar pó na cápsula dura, repita os passos de 5 a 9.
11. Após o uso, abra o inalador e remova a cápsula dura vazia. A cápsula dura 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.

Limpeza do inalador. Para melhor conservação do inalador, utilizar 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 24microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotaís 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 24microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com fumarato de formoterol di-hidratado 12microgramas, 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 24microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); fumarato de formoterol di-hidratado 12microgramas, 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 12microgramas, 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 12microgramas, duas vezes ao dia, comparado a do fumarato de formoterol di-hidratado 24microgramas, 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) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório.

Um maior número de crianças que receberam fumarato de formoterol di-hidratado 24microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou fumarato de formoterol di-hidratado 12microgramas, 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. 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, erupção cutânea)
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 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. 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, hiperglicemia
Distúrbios cardíacos Angina pectoris, arritmias cardíacas (ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos Erupção cutânea
Laboratoriais Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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: 1.7817.0791

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980, Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial – Barueri - SP -
CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

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

Anápolis – GO



Anexo B

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
11/08/2015	0710089/15-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2015	0387746/15-9	1999 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	10/08/2015	Versão inicial	VP/VPS	Cápsula inalatória
14/09/2016	2283561/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2016	2283561/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2016	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula inalatória
07/08/2018	0777391/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2018	0777391/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2018	III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula inalatória
20/02/2020	0528647/20-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2020	0528647/20-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2020	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula Dura
01/03/2021	0804279/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2021	0804279/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2021	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (APRESENTAÇÕES)	VP/VPS	Cápsula dura
		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto			10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsula dura

13/04/2021	1416652/21-6	de Bula – RDC 60/12	13/04/2021	1416652/21-6	de Bula – RDC 60/12	13/04/2021	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III-DIZERES LEGAIS		
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III-DIZERES LEGAIS	VPS	
-		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Cápsula dura