

**FLUIR<sup>®</sup>**  
fumarato de formoterol diidratado 12 mcg

## **FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Cápsulas contendo fumarato de formoterol diidratado em pó micronizado para inalação.

FLUIR apresenta-se em embalagens com 30 ou 60 cápsulas com ou sem inalador.

## **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (acima de 5 anos).**

Cada cápsula com pó para inalação contém 12 mcg de fumarato de formoterol diidratado e lactose como excipiente.

## **INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

FLUIR está indicado na profilaxia e no tratamento do broncoespasmo em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas, como a asma brônquica (incluindo asma noturna e asma induzida por exercícios), bronquite crônica e enfisema.

Conservar em temperatura entre 15°C e 25°C.

O prazo de validade de FLUIR encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

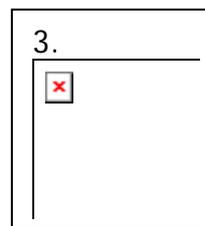
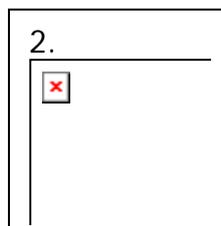
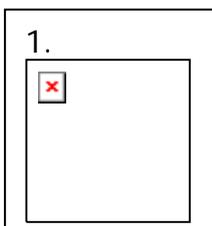
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

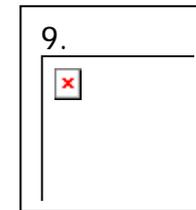
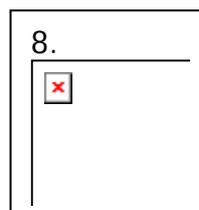
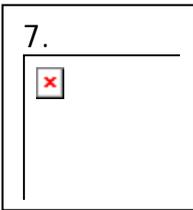
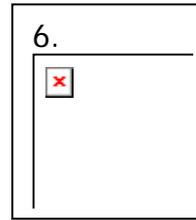
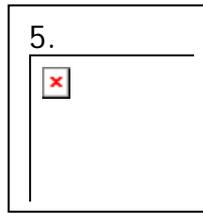
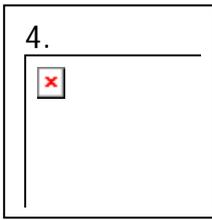
## **ATENÇÃO: NÃO ENGULA AS CÁPSULAS. USE EXCLUSIVAMENTE PARA INALAÇÃO.**

Para se assegurar uma administração adequada, o paciente deve ser informado sobre as instruções de uso do inalador pelo médico ou por outro profissional de saúde.

É importante para o paciente entender que a cápsula de gelatina pode fragmentar-se e que pequenos pedaços de gelatina podem atingir a boca ou a garganta após a inalação.

As cápsulas só devem ser retiradas do blíster imediatamente antes do uso. 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 blíster, levantando e puxando a aba de alumínio. É importante que a cápsula somente seja retirada do blíster 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. Pressione levemente um dos botões, 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. Expire 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 recoloca a tampa.

*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. Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador será de 3 meses.



Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. É importante que você mantenha as medicações prescritas, não interrompendo ou reduzindo as doses, mesmo que você esteja se sentindo bem. Se o alívio na dificuldade de respiração não for adequado ou se perdurar por períodos menores do que o habitual, comunique o fato a seu médico o mais brevemente possível.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Com FLUIR podem ocorrer as seguintes reações: ocasionalmente, tremor, aceleração e irregularidade dos batimentos cardíacos ou dores de cabeça; raramente, câibras e dores musculares, agitação, tontura, nervosismo ou cansaço, dificuldade para dormir, irritação na boca ou na garganta e broncoespasmo. Alguns desses efeitos desaparecem no decorrer do tratamento. Comunique ao seu médico se alguma dessas reações não desejadas persistir ou se causar muito desconforto. Procure também o seu médico se observar qualquer outra reação além das indicadas.

Comunique ao seu médico se ocorrer reação alérgica ou outro tipo de reação com o fumarato de formoterol diidratado e/ou se for alérgico a qualquer outra substância. Antes de usar o produto, comunique também ao seu médico se você sofre de alguma doença do coração, de diabetes ou problemas de tireóide.

### **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Comunique ao seu médico caso esteja utilizando, ou necessite utilizar, qualquer outro tipo de medicamento.

FLUIR cápsulas com pó para inalação de fumarato de formoterol diidratado é adequado para crianças acima de 5 anos de idade, desde que estas possam usar o inalador corretamente, contando com a ajuda de um adulto. FLUIR é também adequado para pacientes idosos.

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

## **INFORMAÇÃO TÉCNICA**

### **Farmacodinâmica**

O formoterol é um potente estimulante seletivo beta-2-adrenérgico. Exerce efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (em 1 a 3 minutos), permanecendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e ocorrem apenas ocasionalmente.

O formoterol inibe a liberação de histamina e dos leucotrienos do pulmão humano sensibilizado passivamente. Algumas propriedades antiinflamatórias, como inibição de edema e do acúmulo de células inflamatórias, têm sido observadas em experimentos com animais. No homem, tem-se demonstrado que o formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metilcolina.

### **Farmacocinética**

*Absorção* – Assim como relatado para outros fármacos inalados, é provável que o formoterol seja bem absorvido a partir do trato gastrointestinal. Isto significa que as características farmacocinéticas da formulação oral aplicam-se em grande parte ao pó para inalação, quando em nível pulmonar.

As doses orais de até 300 mcg de fumarato de formoterol diidratado são rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal. Os picos de concentração plasmática da substância inalterada são atingidos de ½ hora a 1 hora após a administração. A absorção da dose oral de 80 mcg é de 65% ou mais.

A farmacocinética do formoterol demonstra-se linear na faixa da dose investigada, isto é, 20 a 300 mcg. A administração oral repetida de doses diárias de 40 a 160 mcg não leva ao acúmulo significativo do fármaco.



Após a inalação de doses terapêuticas, não é possível detectar o formoterol no plasma pelos métodos analíticos correntes; entretanto, a análise das taxas de excreção urinária sugere que o formoterol seja rapidamente absorvido. A taxa de excreção máxima, após administração de 12 a 96 mcg, é atingida em 1 a 2 horas após a inalação.

A excreção urinária cumulativa do formoterol, após administração do pó inalado (12 a 24 mcg) em duas formulações diferentes de aerossol (12 a 96 mcg), demonstrou que o nível de formoterol disponível na circulação aumenta proporcionalmente à dose.

*Distribuição* – A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas é de 61% a 64% (34%, principalmente à albumina). Não há saturação dos sítios de ligação na faixa de concentração atingida com doses terapêuticas.

*Biotransformação* – O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo a glicuronização direta a principal via de biotransformação. A O-demetilação seguida de glicuronização é outra via.

*Eliminação* – A eliminação do formoterol da circulação parece ser polifásica; a meia-vida aparente depende do intervalo de tempo considerado. Baseando-se nas concentrações no plasma ou no sangue até 6, 8 ou 12 horas após a administração oral, foi determinada uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 2 a 3 horas. A partir das taxas de excreção urinária, entre 3 e 16 horas após a administração, foi calculada uma meia-vida de cerca de 5 horas.

O fármaco e seus metabólitos são completamente eliminados do organismo; aproximadamente dois terços de uma dose oral aparecem na urina e um terço aparece nas fezes. Após a inalação, cerca de 6% a 9% da dose, em média, é excretada inalterada na urina. A depuração renal do formoterol é de 150 ml/min.

## **INDICAÇÕES**

FLUIR está indicado na profilaxia e no tratamento da broncoconstrição em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas, como asma brônquica e bronquite crônica, com ou sem enfisema, na profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício.

Como o efeito broncodilatador de FLUIR é ainda significativo 12 horas após a inalação, a terapia de manutenção de duas vezes por dia pode controlar, na maioria dos casos, a broncoconstrição associada a condições crônicas, tanto durante o dia como à noite.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

**Hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula.**

## **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**

### *Terapia antiinflamatória*

**Em geral, os pacientes asmáticos que requeiram tratamento regular com beta-2-agonistas devem receber doses adequadas e regulares de um agente antiinflamatório inalado (p. ex., corticosteróides e/ou, em crianças, cromoglicato sódico) ou corticosteróides orais. Quando FLUIR for prescrito, o paciente deverá ser avaliado para adequação da terapêutica antiinflamatória a receber. Os pacientes deverão ser alertados a manter inalterada a terapêutica antiinflamatória após a introdução de FLUIR, mesmo quando os sintomas melhorarem. A persistência dos sintomas ou o aumento do número de doses de FLUIR necessárias para o controle dos sintomas indica normalmente a piora da condição subjacente e justifica a reavaliação médica do tratamento.**

### *Condições concomitantes*

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

Pelo efeito hiperglicêmico dos beta-2-estimulantes, recomenda-se controle adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

#### *Hipocalemia*

Hipocalemia potencialmente grave pode resultar da terapêutica com beta-2-agonistas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (veja “Interações Medicamentosas”). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

#### *Broncoespasmo paradoxal*

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

#### *Gravidez e Lactação*

A segurança de FLUIR durante a gravidez e a lactação ainda não foi estabelecida. Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, salvo se não existir alternativa mais segura. Como outros estimulantes beta-2-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto por seu efeito relaxante sobre a musculatura lisa uterina.

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

#### **Experiência Pré-clínica**

*Mutagenicidade* – Foram conduzidos testes de mutagenicidade cobrindo uma ampla faixa de parâmetros. Não se encontrou efeito genotóxico em nenhum dos testes efetuados *in vitro* ou *in vivo*.

*Carcinogenicidade* – Estudos de dois anos em ratos e camundongos não indicaram nenhum potencial carcinogênico.

Camundongos machos tratados com níveis de dose bastante altos demonstraram incidência ligeiramente maior de tumor benigno de célula subcapsular adrenal, o que se considera reflexo de alteração no processo fisiológico de envelhecimento.

Dois estudos em ratos com diferentes faixas de dose demonstraram aumento de leiomioma mesovariano. Essa neoplasia benigna está tipicamente associada aos tratamentos prolongados de ratos, com altas doses de fármacos beta-2-adrenérgicos. Um aumento da 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 tais efeitos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas doses estavam de acordo com a incidência do controle histológico da população e não foram observados no estudo de doses menores.

Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa nas doses mais baixas do segundo estudo, doses estas que levaram a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dose máxima recomendada de FLUIR.

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

*Toxicidade sobre a reprodução* – Testes em animais não demonstraram potencial teratogênico; após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos podem ser associados com prolongamento do intervalo QT e com aumento do risco de arritmia ventricular.

A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos indesejáveis de FLUIR.

A administração de FLUIR a pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou antidepressivos tricíclicos deve ser conduzida com cautela, já que a ação de estimulantes beta-2-adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteróides ou diuréticos pode potencializar um possível efeito hipocalêmico dos beta-2-agonistas. A hipocalcemia pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos (veja "Precauções e Advertências").

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito do formoterol. Portanto, FLUIR não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo-se colírios), a não ser que existam razões que obriguem ao seu uso.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

*Sistema musculoesquelético.* **Ocasionais: tremores. Raras: mialgias ou câibras musculares.**

*Sistema cardiovascular.* **Ocasionais: palpitações. Rara: taquicardia.**

*Sistema nervoso central.* **Ocasional: cefaléia. Raras: agitação, vertigem, ansiedade, nervosismo e insônia.**

*Trato respiratório.* **Rara: agravamento do broncoespasmo.**

*Irritação local.* **Rara: irritação da orofaringe.**

*Outras.* **Reações de hipersensibilidade, como hipotensão grave, urticária, angioedema, prurido e exantema. Edemas periféricos, irritação conjuntival e edema de pálpebra, alteração do paladar e náuseas.**

## **POSOLOGIA**

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

### **Terapia de manutenção regular:**

*Adultos* – Inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 mcg), duas vezes por dia.

*Crianças acima de 5 anos* – Inalação de uma cápsula (12 mcg), duas vezes por dia.



Se necessário, 1 a 2 cápsulas, adicionalmente às requeridas para tratamento de manutenção, podem ser usadas a cada dia para o alívio dos sintomas. Se a necessidade de dose adicional para o alívio for mais que ocasional (p. ex., em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deverá ser feita e a terapêutica reavaliada, já que isso poderá indicar deterioração da condição subjacente.

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

*Adultos* – 1 cápsula (12 mcg) deve ser inalada com aproximadamente 15 minutos de antecedência. Em pacientes com asma grave, a inalação de 2 cápsulas (24 mcg) pode ser necessária.

*Crianças acima de 5 anos* – 1 cápsula (12 mcg) deve ser inalada, com aproximadamente 15 minutos de antecedência. Este medicamento não é recomendado a crianças com menos de 5 anos de idade.

**SUPERDOSAGEM**

*Sintomas* – A superdose com FLUIR provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta-2-adrenérgicos, a saber: náusea, vômito, cefaléia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia.

*Tratamento* – São indicados tratamentos sintomático e de suporte. Os casos graves devem ser hospitalizados.

Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sujeito a extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

**PACIENTES IDOSOS**

Devem-se seguir as mesmas orientações dadas aos adultos.

MS 1.0093.0201

Farm. Resp.: Lucia Lago Hammes CRF-RJ 2804

MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA

Estrada dos Bandeirantes, 3091 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.060.740/0001-72 – Indústria Brasileira

®Marca registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Central de Atendimento 08000-117788 - Cx. Postal 18388 - CEP 04626-970

O número do lote, a data de fabricação e o término do prazo de validade estão gravados na embalagem externa deste produto.

flu10/jul/06