

**FORMARE®**  
**fumarato de formoterol di-hidratado**  
**Cápsula com pó para inalação 12 mcg**

---

**USO INALATÓRIO ORAL**

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

---

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Cápsulas com 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado para inalação. Embalagem com 30 ou 60 cápsulas com inalador.

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de FORMARE® com pó para inalação contém:

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

---

**INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

**AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO**

FORMARE® é um medicamento utilizado para o tratamento de doenças respiratórias das vias aéreas, agindo através da abertura dessas vias e facilitando a respiração.

**CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

**PRAZO DE VALIDADE**

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

**GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

A segurança do uso de formoterol durante a gravidez ainda não foi estabelecida e, por isso, este medicamento deve ser usado apenas se houver indicação do seu médico. O formoterol pode inibir o trabalho de parto, por causa do seu efeito relaxante sobre a musculatura lisa do útero.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO**

FORMARE® está indicado para tratar as doenças respiratórias, porém, não produzirá o efeito desejado se for utilizado de maneira incorreta. **FORMARE® deve ser usado somente por inalação via oral (pela boca). As cápsulas não devem ser engolidas** ou utilizadas por outra via que não seja a indicada.

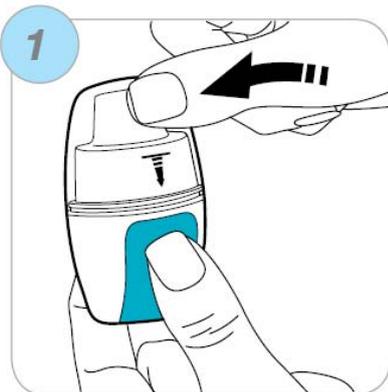
Antes de utilizar FORMARE®, você deve ler cuidadosamente as instruções de uso, elas contêm informações importantes sobre o medicamento. Em caso de dúvida, peça orientação ao seu médico ou farmacêutico.

As cápsulas de FORMARE® só devem ser retiradas do blíster imediatamente antes de sua utilização, certifique-se de que seus dedos estejam completamente secos para não molhar a cápsula.

As cápsulas de FORMARE® devem ser usadas somente no inalador fornecido com o medicamento. Não utilize o inalador de FORMARE® para outro tipo de medicação.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Se o alívio na dificuldade de respirar não for adequado ou se durar por períodos menores do que o usual, informe o seu médico o mais breve possível.

**Para utilizar o inalador proceda conforme instruções de uso a seguir:**



Segure o inalador pela parte de baixo usando o polegar e o indicador com o desenho da seta voltado para você.



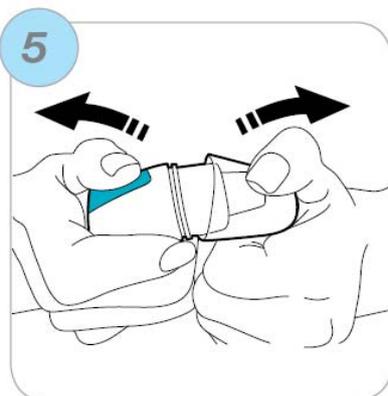
Com a outra mão, empurre a parte de cima para trás, abrindo o compartimento.



Insira uma cápsula dentro do compartimento do dispositivo.



Feche o compartimento.



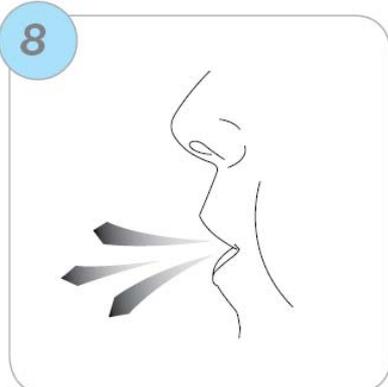
Para tirar a tampa do inalador, segure o dispositivo com as duas mãos, e faça um movimento como se fosse quebrá-lo ao meio.



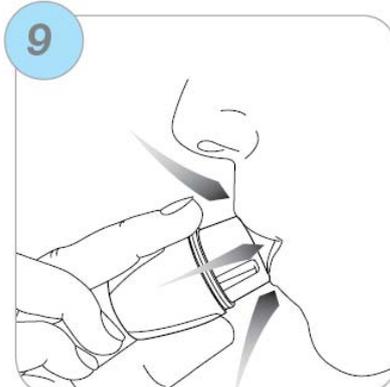
Para perfurar a cápsula, segure o inalador com o polegar, o indicador e o dedo médio.



Em seguida, pressione firmemente o dispositivo até o desaparecimento total da seta.



Expire profundamente.



Coloque o bocal do inalador entre os dentes e, com os lábios fechados, inspire profundamente.

**10** Você deverá ouvir um som de vibração, como se a cápsula girasse na câmara do inalador com a dispersão do medicamento.

**11** Quando você ouvir o som da vibração, segure a respiração pelo maior tempo que conseguir, de forma confortável (cerca de dez segundos). Enquanto isso, retire o inalador da boca. Em seguida, respire normalmente.

**12** Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó da cápsula. Se ainda houver pó, você deve repetir as etapas de 8 a 10.

13

Após o uso, abra o inalador e retire a cápsula vazia. A cápsula pode ter se partido em pequenos fragmentos de gelatina, e esses fragmentos poderão atingir sua boca ou garganta. Não se preocupe, pois o componente da cápsula é de gelatina comestível e não é prejudicial.

14

Limpe o bocal do inalador e o compartimento da cápsula com um pano limpo e seco. Alternadamente, pode ser utilizada uma escova macia e limpa para a remoção dos resíduos que permanecerem após o uso do inalador.

15

Feche o compartimento da cápsula e recoloque a tampa do inalador. Não utilize álcool na limpeza do inalador, pois poderá danificar sua superfície plástica.

**Esquecimento de dose (dose omitida):** se você se esquecer de utilizar uma dose, procure administrá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não utilize duas doses ao mesmo tempo.

## INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

## REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, efeitos indesejáveis ou adversos podem ocorrer. Embora nem todos esses efeitos ocorram, se ocorrerem avise seu médico.

Avise seu médico sobre a ocorrência de qualquer um dos sintomas abaixo.

**Reações observadas em estudos clínicos com o formoterol:** graves crises de asma com aumento grave de falta de ar, tosse, chiado ou aperto no peito, que podem resultar em hospitalização.

**Avise imediatamente seu médico quando da ocorrência desses sintomas:** broncoespasmo com chiado ou tosse e dificuldade para respirar (reação grave e incomum, afeta 1% dos pacientes); reações alérgicas como sensação de debilitação (apresentar pressão baixa), erupções cutâneas (*rash*), coceira ou inchaço facial, sintomas de fraqueza muscular, espasmo muscular ou ritmo cardíaco anormal (pode significar baixo nível de potássio no sangue) ou batimentos sanguíneos irregulares. Esses efeitos são graves e muito raros (afetam 0,01% dos pacientes).

**Muito comuns (provavelmente afetam mais de 10% dos pacientes):** dores no corpo, resfriado ou sintomas de gripe, tosse ou rouquidão, febre, perda da voz, congestão nasal, coriza ou espirros, irritação na boca ou garganta, cansaço ou fraqueza.

**Comuns (provavelmente afetam 1 a 10% dos pacientes):** dor de cabeça, tremor, palpitações.

**Incomuns (provavelmente afetam de 0,1 a 1% dos pacientes):** agitação, ansiedade, nervosismo, dificuldade para dormir, tontura, aceleração do batimento do coração, irritação da garganta, câibras e dores musculares, dor ou desconforto no peito, tosse com produção de catarro, garganta seca, dor ou sensibilidade ao redor dos olhos, nariz entupido, inchaço nas glândulas do pescoço, trauma, problemas respiratórios ou para engolir, alterações na voz, respiração ruidosa.

**Raras (provavelmente afetam de 0,01 a 0,1% dos pacientes):** convulsões, diminuição da urina, boca seca, desmaios, aceleração e irregularidade do batimento do coração, palpitações, aumento de sede, perda de apetite.

**Muito raras (provavelmente afetam menos de 0,01% dos pacientes):** náusea, alteração do paladar, inchaço nas mãos, tornozelos ou nos pés, sede excessiva, eliminação frequente de urina, cansaço por longo período (possível indicação de alta concentração de açúcar no sangue). Informe imediatamente seu médico, caso algum destes sintomas lhe afete gravemente. Alguns destes sintomas desaparecem no decorrer do tratamento.

**Incidência não determinada:** visão embaçada, confusão, dificuldade para engolir, tonturas, desmaios, tontura quando estiver deitado e se levantar rapidamente, coração acelerado, urticária, coceiras, inchaço na face, pálpebras e lábios ou outro lugar do corpo.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

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

## INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. Pode ser necessário alterar a dose ou até mesmo interromper o uso de algum desses medicamentos.

Avise seu médico se estiver usando medicamentos contendo digoxina, anti-hipertensivos ou diuréticos; inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos (medicamentos antidepressivos); anti-histamínicos (para tratamentos da asma e da congestão nasal); esteroides (para tratamento de asma ou doenças inflamatórias); diuréticos (no caso de retenção de líquido, insuficiência cardíaca ou pressão alta); betabloqueadores (para tratamento da pressão alta, insuficiência cardíaca, angina, etc); xantinas (para tratamento da asma e doenças obstrutivas crônicas das vias aéreas) e outros que estiver utilizando.

Seu médico pode lhe recomendar outros medicamentos de uso regular pela condição de seu pulmão. Mesmo que você sinta melhora dos sintomas respiratórios com a associação dos outros medicamentos, você não deve interromper o tratamento ou reduzir a dose de FORMARE®.

## CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

FORMARE® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao fumarato de formoterol ou a qualquer componente da formulação.

Avise seu médico se você sofre de alguma doença do coração, fígado, diabetes, problemas na tireoide, pressão alta ou epilepsia (convulsões).

As cápsulas de FORMARE® são adequadas para utilização em crianças acima de 5 anos de idade, desde que possam usar o inalador corretamente, contando com a ajuda de um adulto.

Pacientes com 65 anos ou mais de idade podem usar formoterol na mesma dose que os adultos.

Informe seu médico se achar que o efeito de FORMARE® está muito forte ou muito fraco, ou se sua condição respiratória piorar durante a administração de FORMARE®.

A substância ativa de FORMARE®, formoterol, pertence a um grupo de medicamentos denominados beta<sub>2</sub>-agonistas de longa duração (LABA). Foi realizado um estudo com outra substância deste mesmo grupo, o salmeterol, no qual foi demonstrado o aumento do risco de morte por asma. Porém, não foi feito um estudo semelhante com o formoterol até o momento, para saber se este efeito também se aplica ao formoterol. Converse com seu médico sobre esse risco e os benefícios do tratamento da asma com FORMARE®. Se você tiver asma, sempre precisará usar outro medicamento junto com FORMARE® para tratar a inflamação das vias aéreas, como por exemplo, corticóides.

Quando usar FORMARE® você não deve usar outra medicação que contenha um beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA) como o salmeterol.

No tratamento da asma, FORMARE® só deve ser usado como terapia adicional em pacientes sem controle adequado com outro medicamento de controle da asma (por exemplo, em conjunto com doses baixas ou médias de corticóides inalatórios) ou em pacientes cuja gravidade da doença indique os dois medicamentos, incluindo FORMARE®.

O formoterol não é indicado para o alívio dos sintomas agudos da asma e não devem ser usadas doses extras para esse propósito. Os sintomas agudos devem ser tratados com um beta<sub>2</sub>-agonista de curta ação inalatório. Os pacientes devem ser instruídos a informar o médico se os sintomas piorarem, se o tratamento tornar-se menos efetivo, ou se precisar mais inalações que o usual. Os pacientes não devem inalar mais que o conteúdo de uma cápsula ao mesmo tempo.

O formoterol não deve ser usado como substituto para corticóides orais ou inalatórios. A dose dessas medicações não deve ser alterada e eles não devem ser interrompidos sem o consentimento do médico, mesmo que ele se sinta melhor após o início do tratamento.

Em estudos clínicos realizados com formoterol foram observadas graves crises de asma. O início ou aumento da dose da medicação não deve ser utilizada para tratamento de uma exacerbação de asma, apenas está indicada como dose adicional à terapia de manutenção.

Se você tiver asma, não utilize FORMARE® para o alívio do chiado repentino, tenha sempre um medicamento beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração, como salbutamol, para tratar as crises repentinas de asma.

A terapia com formoterol pode reduzir os níveis de potássio no sangue, podendo fazer com que você seja mais susceptível a uma arritmia cardíaca. Seu médico deve monitorar seus níveis sanguíneos de potássio, principalmente se você tiver asma grave.

Alguns pacientes podem sentir tontura durante o tratamento, se isto ocorrer, você deve evitar dirigir, operar máquinas e realizar tarefas que requeiram atenção.

FORMARE® contém lactose, se você tiver intolerância à lactose, avise seu médico antes de usar FORMARE®.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

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

---

## INFORMAÇÃO TÉCNICA

### CARACTERÍSTICAS

FORMARE® é um medicamento na forma de cápsula que contém um pó seco para inalação por via oral, sua substância ativa é o fumarato de formoterol di-hidratado.

O fumarato de formoterol é broncodilatador seletivo beta<sub>2</sub>-adrenérgico, denominado quimicamente como fumarato di-hidratado de 2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino] etil] formanilida.

O fumarato de formoterol possui peso molecular de 840,9 e sua fórmula empírica é (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O.

O fumarato de formoterol é um pó branco a amarelo cristalino, facilmente solúvel em ácido acético glacial, solúvel em metanol, fracamente solúvel em etanol e isopropanol, pouco solúvel em água e praticamente insolúvel em acetona, acetato de etila e éter dietílico.

### Propriedades farmacológicas

O formoterol é um potente agonista seletivo beta<sub>2</sub>-adrenérgico de longa duração. Exerce efeito broncodilatador diretamente nos pulmões, nos pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (cerca de um a três minutos após a inalação), permanecendo ainda significativo cerca de 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e de ocorrência ocasional.

Os efeitos farmacológicos dos fármacos agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, incluindo o formoterol, são, ao menos em parte, atribuídos à estimulação da adenilciclase intracelular, enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato em AMP cíclico. Os aumentos dos níveis de AMP cíclico causam relaxamento da musculatura brônquica e inibição da liberação de mediadores de hipersensibilidade imediata das células, especialmente de mastócitos.

O formoterol inibe a liberação de histamina e dos leucotrienos do pulmão humano sensibilizado passivamente. Algumas propriedades anti-inflamatórias, como a inibição de edema e o acúmulo de células inflamatórias, foram observadas em experimentos com animais.

Estudos em humanos demonstraram que o formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.

O formoterol administrado via inalatória em doses de 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia mostrou fornecer um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, que foi mantida no mínimo por 12 horas e foi acompanhada por melhora significativa em termos de qualidade de vida, usando o questionário respiratório "Saint George".

## Propriedades farmacocinéticas

**Absorção:** o formoterol inalado alcança a circulação sistêmica através de duas rotas, absorção pulmonar e intestinal. Assim como relatado para outros fármacos inalados, é provável que cerca de 90% do formoterol administrado por um inalador seja deglutido e, então, absorvido a partir do trato gastrointestinal. Ele exibe a concentração sérica bifásica após dose única inalatória de 120 mcg, com pico inicial de 52 ng/L em 0,25 hora, seguido por segundo pico de 40 ng/L em 1,58 hora. A meia-vida plasmática média do formoterol foi calculada em 3,4 horas após a administração oral e 1,7-2,3 horas após a inalação. A biodisponibilidade pulmonar média foi estimada em dois estudos como sendo entre 21% e 37% da dose medida. A absorção do formoterol após inalação tem padrão linear com doses inalatórias que variaram de 12 mcg a 96 mcg em estudo com dez pacientes saudáveis.

**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 fumarato de formoterol é extensivamente metabolizado pelo fígado, sendo a glicuronidação direta sua principal via de biotransformação, com a formação de um metabólito inativo. A o-demetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância envolvem conjugação sulfatada do formoterol e deformilação seguida de conjugação sulfatada. Múltiplas isoenzimas catalisam a glicuronidação e a o-demetilação 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 as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

**Eliminação:** a eliminação do formoterol da circulação parece ser polifásica. A meia-vida aparente depende do intervalo de tempo considerado. Com base nas concentrações plasmáticas ou sanguíneas de seis, oito ou 12 horas após administração oral, a meia-vida de eliminação determinada foi de aproximadamente duas a três horas. A partir das taxas de excreção urinária, entre três e 16 horas após administração, foi calculada meia-vida de cerca de cinco horas. O fármaco e seus metabólitos são completamente eliminados do organismo; aproximadamente dois terços de uma dose oral aparecem na urina e um terço, nas fezes. Após a inalação, cerca de 6% a 9% da dose, em média, é excretada inalterada na urina. O *clearance* renal do formoterol é de 150 mL/min.

## Populações especiais

**Sexo:** após correção do peso corpóreo não há diferenciação farmacocinética significativa do formoterol entre homens e mulheres.

**Idosos e em Insuficiência hepática/renal:** não foi estudada nesses grupos.

**Crianças:** em um estudo com crianças entre 5-12 anos com asma que receberam fumarato de formoterol di-hidratado 12 ou 24 mcg duas vezes ao dia, por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária do formoterol inalterado aumentou entre 18-84%, comparado a quantidades medidas após a primeira dose. O acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, que ficou entre 63-73%. Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.

## 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 beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. Um aumento na incidência de cistos ovarianos e células tumorais benignas da teca e da granulosa foi também observado; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas em ovário de ratas, sendo os mesmos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas dosagens estavam de acordo com a incidência do controle histórico da população e não foram observados no ensaio de doses menores. Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa na dose mais baixa do segundo estudo com ratos, dose esta que levou a uma exposição sistêmica dez 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, concluiu-se que o uso de formoterol em doses terapêuticas não apresenta risco carcinogênico.

**Toxicidade sobre a reprodução:** testes em animais não demonstraram potencial teratogênico. Após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

## INDICAÇÕES

Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma como terapia adicional aos glicocorticoides inalatórios (vide "Precauções e advertências").

Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício.

Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema. O formoterol mostrou aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

## CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

FORMARE® está contraindicado para crianças menores de 5 anos de idade.

## PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Os beta<sub>2</sub>-agonistas adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de morte relacionada à asma. Portanto, ao tratar pacientes com asma, o formoterol deve ser apenas usado como terapia adicional para pacientes não controlados adequadamente com outras medicações controladoras de asma (como por exemplo, corticoides inalatórios de baixa a média dosagem) ou cuja gravidade da doença autoriza claramente a iniciação do tratamento com dois fármacos buscando alcançar e manter o controle clínico, incluindo o formoterol.

Foi realizado um estudo com salmeterol, um beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração, no qual foi observada uma maior taxa de mortes devido à asma nos pacientes que receberam este fármaco (13/1376) em comparação ao grupo placebo (3/1379); o risco aumentado de morte relacionada à asma pode representar o efeito da classe de agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, incluindo o formoterol, porém, não foram realizados estudos específicos conclusivos para determinar se a taxa de morte relacionada à asma também é aumentada com o uso do formoterol, que também é um beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração.

**Dose recomendada:** a dose de formoterol deve ser adequada conforme as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. A dose não deve ser aumentada além da dose máxima recomendada.

**Terapia anti-inflamatória:** no geral, os pacientes asmáticos que necessitam regularmente de terapia com beta<sub>2</sub>-agonistas devem também receber doses adequadas e regulares de um agente anti-inflamatório inalatório ou oral. Ao prescrever FORMARE<sup>®</sup>, o médico deverá realizar a avaliação do paciente, a fim de adequar sua terapia anti-inflamatória. Os pacientes devem ser alertados para manter a terapia anti-inflamatória inalterada após a introdução de FORMARE<sup>®</sup>, mesmo com a melhora dos sintomas. A persistência dos sintomas ou o aumento do número de doses de FORMARE<sup>®</sup> necessárias para o controle dos sintomas indicam normalmente a piora da condição subjacente e justificam a reavaliação médica da terapia. Uma vez controlados os sintomas da asma, podem ser feitas considerações para a redução gradual da dose de FORMARE<sup>®</sup>, sendo importante o monitoramento regular dos pacientes durante a redução. Deve ser usada a menor dose efetiva de formoterol.

**Exacerbações da asma:** estudos clínicos com formoterol sugeriram maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol comparados àqueles que receberam placebo. Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento. O médico deve reavaliar a terapia da asma na persistência dos sintomas ou se aumentar o número de doses de FORMARE<sup>®</sup> necessárias ao controle dos sintomas. O início ou aumento da dose da medicação não deve ser utilizado para tratar a exacerbação de asma, mas só como terapia de manutenção na forma de doses adicionais. Não deve ser usado também no alívio dos sintomas agudos da asma, estando indicado nesse caso o uso de um beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração. Os pacientes devem ser orientados a procurar tratamento médico imediato no caso de piora inesperada da asma.

**Condições concomitantes:** os pacientes sob tratamento com FORMARE<sup>®</sup> devem ser cuidadosa e especialmente supervisionados, principalmente com relação às doses, quando da coexistência das 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. É recomendado controle adicional da glicose sanguínea nos pacientes portadores de diabetes por causa do efeito hiperglicêmico dos beta<sub>2</sub> estimulantes.

**Hipopotassemia:** a terapia com beta<sub>2</sub>-agonistas pode resultar em hipopotassemia potencialmente grave. Cuidado especial é recomendado em asma grave, pois esse efeito pode ser potencializado por hipoxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas"). É recomendada a monitoração dos níveis séricos de potássio nessas situações.

**Broncoespasmo paradoxal:** na ocorrência de broncoespasmo paradoxal, como em outras terapias por inalação, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa. Deve ser usado com cautela em portadores de cardiopatias isquêmicas, descompensação cardíaca severa, arritmia cardíaca, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, estenose aórtica, diabetes mellitus, hipertireoidismo e hipocalcemia.

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:** pacientes com tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou operar máquinas.

## Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **C**

A segurança do formoterol durante a gravidez ou lactação ainda não está bem estabelecida. Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Como outros estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

Não se sabe se o formoterol é excretado no leite materno. O fármaco foi detectado no leite de ratas lactantes em que estudos revelaram níveis plasmáticos de cerca de 40% do fármaco excretado no leite. Não existem relatos descrevendo o uso do formoterol durante a lactação em humanos, não sendo aconselhável seu uso durante a amamentação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associação com fármacos como quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos podem resultar no prolongamento do intervalo QT, com aumento do risco de arritmia ventricular (vide "Precauções e advertências").

A administração concomitante com outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos adversos do formoterol.

A administração do formoterol em pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou antidepressivos tricíclicos deve ser conduzida com cautela, a fim de evitar a potencialização da estimulação beta<sub>2</sub>-adrenérgica no sistema cardiovascular.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potencializar possível efeito hipocalêmico dos beta<sub>2</sub>-agonistas.

A hipopotassemia pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos (vide "Precauções e advertências").

Bloqueadores beta-adrenérgicos (inclusive colírios) podem diminuir ou antagonizar o efeito do formoterol, não sendo recomendada essa associação, a não ser que existam razões que obriguem seu uso.

## **REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS**

**Reações listadas conforme frequência: muito comum (≥10%); comum (≥1% e <10%); incomum (≥0,1% e <1%); rara (≥0,01% e <1%) e muito rara (< 0,01%).**

**Exacerbações graves da asma:** estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos quatro semanas de tratamento com formoterol, sugeriram maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10-12 mcg, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 mcg, duas vezes ao dia) comparados àqueles que receberam placebo (0,3%).

**Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma:** em dois estudos controlados conduzidos durante 12 semanas nos EUA em 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, ocorreram exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) mais comumente com formoterol 24 mcg, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado ao formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%). Foi realizado um estudo subsequente para comparação dos eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas de formoterol. Durante 16 semanas, 2085 pacientes não demonstraram relação aparente entre dose para o formoterol, sendo os resultados duplo-cegos da porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma: formoterol 24 mcg, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%); e para o grupo de tratamento aberto: 12 mcg, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

**Experiência em crianças acima de 5 anos de idade:** num estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, durante 52 semanas com 518 crianças com asma (entre 5-12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário de broncodilatador e anti-inflamatório, foi investigada a segurança do formoterol nas concentrações de 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia comparados ao placebo. Um maior número de crianças que recebeu formoterol 24 mcg, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma comparados ao grupo placebo (0/176; 0,0%).

**Experiências adversas observadas nos estudos clínicos de múltipla dose controlados com placebo realizados com o formoterol**

**Muito comum:** infecção viral.

**Comuns:** bronquite, infecção respiratória, dispneia, dor no peito, tremor, tontura, insônia, faringite, erupção cutânea, rouquidão (disfonia).

**Experiências em adultos com DPOC:** em dois estudos controlados somando 1634 pacientes com DPOC tratados com formoterol 12 mcg duas vezes ao dia em comparação com grupo placebo, os seguintes eventos adversos foram descritos:

**Comuns:** infecção do trato respiratório superior, dor nas costas, sinusite, febre, câibras nas pernas, câibras musculares, ansiedade, prurido, aumento de muco, boca seca.

### **Outras reações adversas**

**Comuns:** dor de cabeça, palpitação cardíaca.

**Incomuns:** agitação, ansiedade, nervosismo, insônia; tontura; taquicardia; reações de hipersensibilidade incluindo broncoespasmo paradoxal, dor de garganta; mialgia.

**Muito raras:** reações de hipersensibilidade, incluindo hipotensão, urticária, edema angioneurótico, prurido e exantema; disgeusia; edema periférico; náusea.

**Eventos relatados pós-comercialização:** hipopotassemia, hiperglicemia; prolongamento do intervalo QT no ECG.

## **POSOLOGIA**

### **Asma - Terapia de manutenção regular**

**Adultos:** inalar uma a duas cápsulas (12 a 24 mcg de formoterol), duas vezes ao dia, a cada 12 horas. A dose máxima diária de manutenção recomendada de formoterol é de 48 mcg. Se necessário, podem ser usadas adicionalmente uma a duas cápsulas ao dia para o alívio dos sintomas comuns, desde que não seja excedida a dose máxima diária recomendada de 48 mcg. No entanto, se for necessária a utilização de doses adicionais mais do que ocasional (como por exemplo, mais que dois dias por semana), deve ser requerida nova consulta médica para reavaliação da terapia, já que isso pode ser indicativo de uma deterioração da condição subjacente. O formoterol não deve ser utilizado para alívio dos sintomas agudos da crise de asma. No caso de uma crise de asma, utilizar um beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração (vide "Precauções e advertências").

**Crianças acima de 5 anos de idade:** inalar uma cápsula (12 mcg), duas vezes ao dia, a cada 12 horas. A dose máxima diária recomendada de formoterol é de 24 mcg. O formoterol não deve ser utilizado para alívio dos sintomas agudos de um ataque de asma. No momento de um ataque agudo, utilizar um beta<sub>2</sub>-agonista de ação rápida (vide "Precauções e Advertências").

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

**Adultos:** inalar uma cápsula (12 mcg), aproximadamente com 15 minutos de antecedência ao exercício ou a exposição. Em pacientes com histórico de broncoespasmo grave, pode ser necessária a inalação de duas cápsulas (24 mcg) como profilaxia.

**Crianças acima de 5 anos de idade:** inalar uma cápsula (12 mcg), aproximadamente com 15 minutos de antecedência ao exercício ou a exposição.

**Doença pulmonar obstrutiva crônica (adultos):** para terapia de manutenção regular, inalar uma a duas cápsulas (12 a 24 mcg), duas vezes ao dia.

O efeito broncodilatador do formoterol permanece efetivo por 12 horas após a inalação, portanto, na maioria dos casos, a terapia de manutenção de duas vezes ao dia controlará a broncoconstrição associada às condições crônicas, tanto de noite como durante o dia.

**FORMARE® não é recomendado a crianças com menos de 5 anos de idade.**

**Atenção:** as cápsulas devem ser usadas somente para inalação. Não devem ser ingeridas.

## **SUPERDOSAGEM**

Os sintomas de superdosagem, típicos de estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, são: náusea, vômito, tremores, cefaleia, sonolência, taquicardia, palpitação, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e arritmia ventricular. O tratamento recomendado é o sintomático e de suporte, com hospitalização dos casos mais graves. Deve ser avaliado o uso de um betabloqueador cardiosseletivo, mas somente sob supervisão médica, e com extremo cuidado, já que o uso de uma medicação betabloqueadora adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

## **PACIENTES IDOSOS**

FORMARE® poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas deste medicamento.

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS n°: 1.0033.0116

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP n°: 25.125

## **LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

**UNIDADE EMBU:** Rua Alberto Correia Francfort, 88

Embu – SP – CEP: 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

FORMA\_5