

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Formoterol Farmoz 12 µg pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 12 µg de formoterol fumarato como substância activa.

Excipientes:

Cada cápsula de Formoterol Farmoz contém 20.39 mg de lactose mono-hidratada e 3.598 mg de lactose mono-hidratada micronizada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula dura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia e tratamento da broncoconstrição em doentes com asma.

Profilaxia do broncospasmo induzido por inalação de alérgenos, ar frio ou exercício.

4.2 Posologia e modo de administração

Para inalação do conteúdo das cápsulas por adultos e crianças com idade igual ou superior a 5 anos.

O Formoterol Farmoz apenas deve ser utilizado em conjunto com o dispositivo com ele fornecido.

Adultos

Asma

Terapêutica de manutenção regular: 1 – 2 cápsulas para inalação (12 – 24 µg), duas vezes por dia.

Caso seja necessário, podem administrar-se diariamente para alívio sintomático, 1-2 cápsulas para além das necessidades na terapêutica de manutenção. Se a necessidade de doses adicionais for mais do que episódica (por exemplo durante mais de 2 dias por semana), o médico deverá ser consultado para reavaliação da terapêutica, uma vez que esta situação pode indicar um agravamento da patologia subjacente.

Profilaxia do broncospasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido

1 cápsula para inalação (12 µg), inalada cerca de 15 minutos antes da exposição. Nos doentes com asma grave, poderão ser necessárias 2 cápsulas para inalação (24 µg).

Crianças com idade igual ou superior a 5 anos

Asma

Na terapêutica de manutenção: 1 cápsula para inalação (12 µg), duas vezes por dia.

Caso seja necessário, podem administrar-se diariamente para alívio sintomático, 1-2 cápsulas para além das necessidades na terapêutica de manutenção. Se a necessidade de doses adicionais for mais do que episódica (por exemplo durante mais de 2 dias por semana), o médico deverá ser consultado para reavaliação da terapêutica, uma vez que esta situação pode indicar um agravamento da patologia subjacente.

Profilaxia do broncospasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido

1 cápsula para inalação (12 µg), inalada cerca de 15 minutos antes da exposição.

Uma vez que o efeito broncodilatador de Formoterol Farmoz continua a ser significativo 12 horas após a inalação, a terapêutica de manutenção duas vezes por dia permite, na maioria dos casos, controlar a broncoconstrição associada a condições crónicas, tanto durante o dia como à noite.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Formoterol Farmoz.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Formoterol Farmoz não deve ser utilizado (e não é suficiente) como tratamento de primeira linha para a asma.

Terapêutica anti-inflamatória

Na generalidade, os doentes asmáticos que requerem tratamento regular com um agonista β_2 devem ser igualmente tratados com doses regulares e adequadas de um agente anti-inflamatório inalado (por exemplo, corticosteróides e/ou, na criança, cromoglicato de sódio) ou corticosteróides orais. Sempre que Formoterol Farnoz for prescrito, os doentes devem ser avaliados quanto à adequabilidade da terapêutica anti-inflamatória a que são submetidos. Os doentes devem ser aconselhados a manter inalterada a terapêutica anti-inflamatória, mesmo quando se verificar melhoria dos sintomas. A persistência dos sintomas ou o aumento do número de doses de Formoterol Farnoz necessárias para o controlo dos sintomas, indica geralmente um agravamento da patologia subjacente, tornando necessária uma reavaliação médica da terapêutica asmática.

Uma vez que os sintomas de asma estejam controlados, pode ser considerada uma redução gradual da dose de Formoterol Farnoz. É importante monitorizar regularmente os doentes à medida que o tratamento vai sendo reduzido. Deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz de Formoterol Farnoz.

Embora Formoterol Farnoz possa ser introduzido como uma terapêutica adicional quando os corticosteróides inalados não proporcionam um controlo adequado dos sintomas da asma, os doentes não devem começar Formoterol Farnoz durante uma exacerbação de asma aguda grave ou se tiverem um agravamento significativo ou um agravamento agudo da asma.

Efeitos adversos relacionados com asma grave e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com Formoterol Farnoz. Os doentes devem continuar com o tratamento, no entanto deverão consultar o médico se os sintomas de asma continuarem não controlados ou se se agravarem após o início do tratamento com Formoterol Farnoz.

Patologias concomitantes

Nos doentes tratados com Formoterol Farnoz são necessários cuidados e monitorização especiais, com ênfase especial para os limites de dosagem, sempre que possam existir as seguintes patologias: doença cardíaca isquémica, arritmias cardíacas, em especial bloqueio auriculoventricular de terceiro grau, descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tirotoxicose, suspeita ou diagnóstico de prolongamento do intervalo QT ($QT_c > 0,44$ segundos) (ver secção 4.5).

Dado o efeito hiperglicémico dos estimulantes β_2 , recomendam-se monitorizações adicionais da glicémia nos doentes diabéticos.

Hipocaliemia

A terapêutica com agonistas β_2 pode provocar hipocaliemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução especial na asma grave, uma vez que este efeito pode ser potenciado pela hipóxia e pela terapêutica concomitante (ver secção 4.5). Nestas situações, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio sérico.

Broncospasmo paradoxal

Tal como em qualquer terapêutica inalada, o potencial para broncospasmo paradoxal deve ser tido em conta. Caso ocorra, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e substituído por uma terapêutica alternativa.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os fármacos como a quinidina, disopiramida, procaínamida, fenotiazinas, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos poderão estar associados com um prolongamento do intervalo QT e um aumento do risco de arritmias ventriculares (ver secção 4.3).

A administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis de Formoterol Farnoz.

A administração do Formoterol Farnoz a doentes tratados com inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos deve ser efectuada com precaução, uma vez que a acção dos estimulantes adrenérgicos β_2 sobre o sistema cardiovascular pode ser potenciada.

O tratamento concomitante com derivados da xantina, esteróides ou diuréticos pode potenciar um possível efeito hipocaliémico dos agonistas β_2 . A hipocaliémia pode aumentar a susceptibilidade às arritmias cardíacas nos doentes tratados com digitálicos (ver secção 4.4).

Os bloqueadores adrenérgicos β podem enfraquecer ou antagonizar o efeito de Formoterol Farnoz. Consequentemente, este não deve ser administrado concomitantemente com bloqueadores adrenérgicos β (incluindo gotas oftálmicas), excepto nos casos em que a sua utilização esteja absolutamente justificada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do formoterol durante a gravidez e aleitamento não foi ainda devidamente estabelecida. O seu uso durante a gravidez deve ser evitado, excepto nos casos em que não existam quaisquer alternativas mais seguras. Tal como outros estimuladores adrenérgicos β_2 , o formoterol pode inibir o trabalho de parto devido a um efeito relaxante sobre o músculo liso uterino.

Aleitamento

Desconhece-se se o formoterol passa para o leite materno. A substância foi detectada no leite das ratas lactantes. As mulheres tratadas com Formoterol Farnoz não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que experimentem tonturas ou outros efeitos indesejáveis semelhantes devem ser aconselhados a evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Ocasionalmente: tremores.

Raramente: câibras, mialgias.

Cardiopatias

Ocasionalmente: palpitações.

Raramente: taquicardia.

Doenças do sistema nervoso

Ocasionalmente: cefaleias.

Raramente: agitação, tonturas, ansiedade, nervosismo, insónia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raramente: broncospasmo com agravamento.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Raramente: irritação orofaríngea.

Outros

Em casos isolados: reacções de hipersensibilidade tais como hipotensão grave, urticária, angioedema, prurido, exantema, edema periférico, alteração do paladar e náuseas.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem deverá provocar os efeitos típicos dos estimulantes adrenérgicos β_2 : náuseas, vômitos, cefaleias, tremores, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocaliemia e hiperglicemia.

Tratamento

Tratamento sintomático e de suporte. Nos casos mais graves deve-se proceder à hospitalização.

Pode ser considerado o uso de bloqueadores β cardioselectivos, embora estes devam ser utilizados com extrema precaução, uma vez que a utilização de bloqueadores adrenérgicos β pode provocar broncospasmo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1. Agonistas adrenérgicos beta
Código ATC: R03AC13

O formoterol é um potente estimulador adrenérgico β_2 selectivo, que exerce um potente efeito broncodilatador nos doentes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito é rápido (após 1-3 minutos), sendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Nas doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são mínimos e ocorrem apenas ocasionalmente.

O formoterol inibe a libertação de histaminas e leucotrienos no pulmão humano sensibilizado passivamente. Observaram-se, em experiências realizadas no modelo animal, algumas propriedades anti-inflamatórias, nomeadamente a inibição do edema e a acumulação de células inflamatórias.

Estudos *in vitro* usando traqueia de cobaio indicaram que o formoterol racémico e os seus enantiómeros (R,R) e (S,S) são agonistas altamente selectivos dos adenoreceptores β_2 . O enantiómero (S,S) foi 800 a 1000 vezes menos potente que o enantiómero (R,R) e não afectou a actividade do enantiómero (R,R) no músculo liso da traqueia. Não foi demonstrada uma base farmacológica para a utilização de um dos dois enantiómeros preferencialmente à mistura racémica.

No homem, o formoterol demonstrou ser eficaz na prevenção do broncospasmo induzido por alergénios inalados, ar frio, histaminas ou metilcolina.

O formoterol administrado através do inalador em doses de 12 μg b.i.d. e 24 μg b.i.d. demonstrou, de forma objectiva, proporcionar início rápido da broncodilatação, que se manteve durante pelo menos 12 horas, e que foi acompanhada por benefício subjectivo em termos de QoL, usando o *Saint George Respiratory Questionnaire*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A informação sobre a farmacocinética do formoterol no plasma foi obtida em indivíduos saudáveis após a inalação de doses superiores ao intervalo. A excreção urinária do formoterol inalterado foi usada como uma medida indirecta de exposição sistémica. As taxas de excreção urinária correlacionam-se com os dados de eliminação plasmática do

medicamento e as semi-vidas de eliminação calculadas para a urina e plasma são semelhantes.

Absorção

Após a inalação de uma dose única de 120 µg de fumarato de formoterol por voluntários saudáveis, o formoterol foi rapidamente absorvido no plasma, atingindo uma concentração máxima de 266 pmol/l dentro de 5 minutos após a inalação.

A análise das taxas de excreção urinária confirma que o formoterol inalado é rapidamente absorvido. A taxa de excreção máxima após a administração de 12-96 µg foi atingida 1-2 horas após a inalação.

Estudos investigando a excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou dos seus enantiómeros (R,R) e (S,S), demonstraram que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta proporcionalmente com a dose inalada.

Após a inalação de 12 ou 24 µg de fumarato de formoterol b.i.d. durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 63 e 73% (última vs primeira dose) em doentes com asma. Isto sugere alguma acumulação limitada do formoterol no plasma com administração múltipla.

Não houve qualquer acumulação relativa de um enantiómero em relação ao outro após administração repetida.

Tal como relatado para outros fármacos inalados, é provável que a maior parte do formoterol administrado a partir de um inalador seja engolida e, depois, absorvida a partir do tracto gastrointestinal. Quando 80 µg de fumarato de formoterol marcado com ³H foram administrados oralmente a dois voluntários saudáveis, pelo menos 65% do fármaco foi absorvido.

Distribuição

A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas é 61 – 64 % e a ligação à albumina sérica humana é 34%.

Não se observa qualquer saturação dos locais de ligação na gama de concentrações atingida com doses terapêuticas.

Biotransformação

O formoterol é eliminado primariamente por via metabólica, sendo a glucoronização a principal via de biotransformação, sendo a O-desmetilação seguida por glucoronidação outra das vias. Vias metabólicas menores envolvem a conjugação do formoterol com sulfato e a desformilação seguida por conjugação com sulfato. Múltiplas isoenzimas catalizam a glucoronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e a O-desmetilação (2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco através da inibição de uma isoenzima específica

envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibiu as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapêuticas relevantes.

Eliminação

Em voluntários saudáveis, aproximadamente 6-8% de uma dose única inalada de fumarato de formoterol (12-120 µg) foi recuperada na urina como formoterol inalterado. Os enantiómeros (R,R) e (S,S) contribuíram para 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol inalterado, respectivamente, após doses únicas (12-120 µg em voluntários saudáveis e após doses únicas e repetidas em doentes com asma. Em doentes asmáticos tratados durante 12 semanas com fumarato de formoterol a 12 ou 24 µg b.i.d., aproximadamente 10% da dose foi recuperada na urina como formoterol inalterado.

O fármaco e os seus metabolitos são completamente eliminados do organismo: cerca de 2/3 de uma dose oral apareceram na urina e 1/3 nas fezes. A depuração renal do formoterol foi igual a 150 ml/min.

Após inalação de uma dose única de 120 µg de fumarato de formoterol por voluntários saudáveis, a semi-vida de eliminação terminal do formoterol a partir do plasma foi determinada como sendo 10 horas e as semi-vidas de eliminação terminal dos enantiómeros (R,R) e (S,S) derivadas das taxas de excreção urinária foram de 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

Populações especiais

Sexo: após a correcção para o peso corporal, a farmacocinética do formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.

Geriátrica: a farmacocinética do formoterol não foi estudada na população idosa.

Pediátrica: num estudo de crianças com asma que tinham entre 5 a 12 anos de idade, quando o fumarato de formoterol a 12 ou 24 µg foi administrado duas vezes por dia por inalação oral durante 12 semanas, a excreção urinária do formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84% em comparação com a primeira dose. A acumulação em crianças não excedeu aquela em adultos, em que o aumento foi entre 63 e 73% (ver anteriormente). Cerca de 6% da dose foi recuperada na urina das crianças como formoterol inalterado.

Insuficiência hepática/renal: a farmacocinética do formoterol não foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática ou renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade

Procedeu-se à realização de testes de mutagenicidade abrangendo uma ampla gama de parâmetros de avaliação final experimentais. Não foram observados quaisquer efeitos genotóxicos em qualquer dos ensaios *in vitro* ou *in vivo* realizados.

Carcinogenicidade

Os estudos de 2 anos realizados em ratos e ratinhos não demonstraram qualquer potencial carcinogénico.

Os ratinhos macho tratados com níveis posológicos muito elevados demonstraram uma incidência ligeiramente superior de tumores benignos das células subcapsulares da supra-renal. Este achado não foi, contudo, observado num segundo estudo de alimentação de ratinhos com a duração de 24 meses. Neste estudo, as alterações patológicas consistiram numa incidência aumentada de tumores benignos do músculo liso do tracto genital das fêmeas e de tumores hepáticos em ambos os sexos em doses elevadas. Os tumores do músculo liso são um efeito conhecido dos agonistas β em doses elevadas.

Em dois estudos realizados no rato, que abrangeram diferentes gamas posológicas, foi demonstrado um aumento dos leiomiomas mesováricos. Estes neoplasmas benignos estão tipicamente associados com o tratamento prolongado dos ratos com doses elevadas de fármacos adrenérgicos β_2 . Observou-se igualmente um aumento da incidência de quistos ováricos e de tumores benignos das células da granulosa/teca; sabe-se que os agonistas β exercem efeitos sobre os ovários do rato, efeitos esses provavelmente específicos dos roedores. Alguns tipos de tumor, observados no primeiro estudo em que se utilizaram doses mais elevadas, apresentaram incidências semelhantes às da população histórica de controlo, não tendo ocorrido no ensaio com dose mais reduzida.

Nenhuma das incidências de tumor registou aumentos a um nível considerado estatisticamente significativo quando se administrou a dose mais reduzida do segundo estudo, dose que implica uma exposição sistémica 10 vezes superior à prevista com a dose máxima recomendada de formoterol.

Com base nestes achados e na ausência de qualquer potencial mutagénico, conclui-se que o uso de formoterol nas doses terapêuticas não apresenta qualquer risco de carcinogenicidade.

Toxicidade reprodutiva

Os ensaios realizados no modelo animal não evidenciaram quaisquer efeitos teratogénicos. Após a administração oral, o formoterol foi excretado no leite das ratas lactantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó para inalação: lactose mono-hidratada e lactose mono-hidratada micronizada.

Cápsulas: gelatina.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVdC-Alumínio contendo 20 cápsulas + 1 dispositivo de inalação ou 60 cápsulas + 1 dispositivo de inalação.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O dispositivo de inalação está em conformidade com a directiva 93/42/CEE.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Por forma a assegurar a correcta administração do fármaco, o doente deve ser instruído sobre a forma de utilizar o inalador por um médico ou qualquer outro profissional de saúde.

É importante para o doente perceber que a cápsula de gelatina pode fragmentar-se e pequenas partículas gelatinosas passarem para a boca ou para a garganta após a inalação. A tendência para tal acontecer pode ser minimizada evitando-se a perfuração da cápsula mais do que uma vez.

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

Como utilizar o inalador

- Retirar a tampa de protecção.
- Para abrir, segurar firmemente a base do inalador e girar a parte bucal para a esquerda (no sentido da seta).
- Colocar a cápsula no compartimento próprio para o efeito situado na base do inalador.
- Girar a parte bucal até à posição inicial (posição fechada).
- Apertar os botões mantendo o inalador na posição vertical.
- Soltar os botões. Expirar completamente.

- Colocar a parte bucal na boca e inclinar ligeiramente a cabeça para trás. Apertar os lábios sobre o inalador (parte bucal) e respirar rápida e constantemente com a maior profundidade possível.
- Reter a respiração o maior tempo possível sem se sentir mal enquanto retira o inalador da boca. Em seguida expirar o ar.
- Abrir o inalador para confirmar se resta pó na cápsula. Em caso afirmativo repetir a inalação.
- Após a utilização, retirar a cápsula vazia, fechar o inalador e voltar a colocar a tampa de protecção.

Limpeza do inalador

Para eliminar o pó residual, limpar a parte bucal e o compartimento da cápsula com um pano seco.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4185880 - Embalagens com 20 cápsulas, 12 µg, blister de PVC/PVdC-Alumínio

N.º de registo: 4185989 – Embalagens com 60 cápsulas, 12 µg, blister de PVC/PVdC-Alumínio
blister de PVC/PVdC-Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 30 de Outubro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: