

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES)
DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

FORAIR CHIESI 12 mcg E NOMES ASSOCIADOS COM AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO NA UNIÃO EUROPEIA

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Bélgica	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORMOAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
República Checa	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Dinamarca	FORADIL HFA	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
França	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORMOAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Alemanha	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORAIR CHIESI	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Grécia	Chiesi Hellas S.A. Anapafseos 30 15235 Vrilissia, - Athens Grécia	FORAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Hungria	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Portugal	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
República	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	FORAIR	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para	Via inalatoria

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovaca	Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália			inalação	
Espanha	Novartis Farmaceutica S.A. Apartado 708 E-08080 Barcelona Espanha	FORADIL NEO	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Holanda	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem Holanda	FORADIL	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria
Reino Unido	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43100 Parma Itália	FORAIR MODULITE	12 microgramas/inalação	Solução pressurizada para inalação	Via inalatoria

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO
APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO FORAIR CHIESI 12 MCG E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver Anexo I)

1. Introdução

O formoterol é um potente estimulante adrenérgico β_2 selectivo. Exerce um efeito broncodilatador em doentes com obstrução reversível das vias respiratórias. O formoterol está indicado como terapêutica adjuvante em doentes com asma moderada a grave que requeiram terapêutica broncodilatadora regular em combinação com terapêutica de longa duração com corticosteróides. A posologia autorizada para o medicamento de referência formoterol DPI (*dry powder inhaler* - inalador de pó seco) em crianças com idade igual ou superior a 5 anos é de 12 microgramas duas vezes por dia (b.i.d.).

Os titulares das AIM submeteram um pedido de alteração para incluir a utilização em crianças com idade igual ou superior a 5 anos por via de um PRM. Na sequência da finalização do pedido de alteração, o Reino Unido e os Países Baixos consideraram que a justificação dos titulares das AIM para a equivalência terapêutica ao medicamento de referência para utilização em crianças com idade igual ou superior a 5 anos não era satisfatória, tendo iniciado os procedimentos de consulta.

2. Questões relativas à eficácia

Os estudos que apoiam a extensão da utilização b.i.d. de Forair Chiesi (formoterol 12 microgramas soluções pressurizadas para inalação) e denominações associadas para crianças com idade igual ou superior a 5 anos para o controlo dos sintomas de asma em crianças com asma moderada a grave submetidas a terapêutica de manutenção com ICS (corticosteróides inalados) foram iniciados em 2004. No pedido de alteração, os titulares das AIM apresentaram dois estudos principais.

A descrição dos estudos é apresentada abaixo.

- *Estudo CT01/Paed*

O estudo CT01/Paed foi um ensaio de não inferioridade de fase IIIa de 12 semanas, em dupla ocultação, com duplo placebo, controlo activo, dois braços, grupos paralelos, multicêntrico e com distribuição aleatória. Foram aleatorizados 398 doentes, todos com asma moderada a grave persistente submetidos a terapêutica regular com corticosteróides inalados. A variável clínica primária foi a alteração, em relação ao início do estudo, do valor do débito expiratório máximo (PEF) matinal, anterior à dose, com uma margem pré-especificada de -15 l/min.

A concepção do estudo CT01/Paed foi seleccionada para demonstrar a não inferioridade clínica do Chiesi formoterol Hydrofluoroalkane (HFA) em relação ao formoterol DPI, duas formulações diferentes que contêm os agonistas β_2 de acção prolongada (LABA) formoterol activo para o tratamento de doentes com asma. Este estudo integrou doentes que receberam uma dose diária estável de tratamento com corticosteróides inalados durante pelo menos um mês antes da consulta de selecção e que não receberam tratamento com agonistas β_2 inalados de acção prolongada durante, pelo menos, o mesmo período.

Medicamento de comparação eficaz: Tal como nos estudos de aprovação em asmáticos adultos, o Formoterol DPI foi utilizado como medicamento de comparação. Este DPI, tal como outros dispositivos DPI, proporciona uma potência e uma eficácia equivalente ao inalador de dose calibrada pressurizado (pMDI) com clorofluorcarbono (CFC) como gás propulsor.

Dose do estudo: Foi utilizada a dose única de 12 mcg.

- *Estudo CT02/Paed*

O segundo estudo, CT02/Paed, foi desenhado para demonstrar o valor de um dispositivo espaçador. O estudo CT02/Paed foi um estudo de equivalência de fase II, cruzado, com três períodos, distribuição aleatória, em dupla ocultação, com duplo placebo, de dose única e controlado com placebo (5 dias de eliminação). Quarenta doentes com asma persistente moderada a grave foram incluídos no estudo, tendo sido comparados pMDI com e sem AeroChamber Plus^R.

O principal parâmetro de eficácia foi o aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS) entre a fase anterior à dose até às 3 horas após a dose. Este estudo foi novamente conduzido em crianças a receber ICS de forma regular, durante um período de duas semanas.

Estudo suplementar: farmacocinética e deposição nos pulmões de formoterol DPI em comparação com formoterol HFA pMDI com e sem espaçador. Este estudo adicional investigou o efeito do espaçador AeroChamber Plus sobre a deposição nos pulmões. A influência do espaçador AeroChamber Plus^R sobre o desempenho do Formoterol HFA foi investigada *in vivo* utilizando-se uma técnica de imagiologia cintigráfica. Neste estudo, a deposição nos pulmões e a farmacocinética do Formoterol HFA MDI, em comparação com a formulação de formoterol DPI, foram avaliadas em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), os quais receberam uma única dose de 24 mcg de formoterol. Além disso, foi também investigada a influência de um espaçador sobre o desempenho de Formoterol HFA pMDI.

3. Discussão

O CHMP, no início deste procedimento de consulta nos termos do artigo 36.º, colocou duas perguntas científicas (LdP) aos titulares das AIM.

Na primeira pergunta, o CHMP solicitou aos titulares das AIM que justificassem a equivalência terapêutica ao medicamento de referência em crianças com idade igual ou superior a 5 anos. O CHMP referiu que, no estudo CT01/Paed, a alteração do valor inicial até ao valor final do PEF matinal anterior à dose era inferior a 15 l/min para o formoterol-HFA. Tendo em consideração o facto de que apenas uma dose de formoterol foi estudada, bem como a não observação de melhoras substanciais, este estudo não apresentava uma sensibilidade suficiente.

Os titulares das AIM referiram que o aumento de 11,8 l/min e 14,9 l/min das médias dos mínimos quadrados a nível do PEF matinal com tratamentos activos, bem como o intervalo de confiança alargado para o teste de não inferioridade foram atingidos. Estes justificam a sua posição sobre as preocupações levantadas pelo CHMP em relação ao nível de resposta baixo nos resultados da função pulmonar dos doentes submetidos aos tratamentos. Além disso, os titulares das AIM argumentaram que o valor de -15 l/min como limite de não inferioridade para o PEF já tinha sido aceite para um pedido anterior relativo a HFA pMDI, e que o mesmo se apoiava em dados da literatura científica. De acordo com os titulares das AIM, este limite foi obtido no estudo CT01/Paed. Desta forma, o valor no estudo CT01/Paed, de -10,36 l/min, é muito inferior ao valor de -15 l/min estabelecido inicialmente e em relação ao qual o estudo tinha sido concebido.

Além do mais, tanto o tratamento de teste, como o controlo activo resultaram em aumentos a partir do valor inicial superiores ao limite inferior observado para o IC de 95 % das médias ajustadas dos mínimos quadrados (respectivamente de 11,8 e 14,9 l/min para o formoterol HFA e o medicamento de referência). A coerência destes resultados levou a que os titulares das AIM concluíssem que o formoterol HFA é não inferior ao formoterol DPI. Os titulares das AIM argumentaram ainda que tinham conseguido a não inferioridade para o parâmetro secundário de VEMS pré-tratamento. Com vista a apoiar a questão da escolha de uma dose única, os titulares das AIM apresentaram a argumentação adicional que se segue. As doses de 6 mcg, 12 mcg e 24 mcg de formoterol produzem uma velocidade equivalente no estabelecimento e na duração da broncodilatação, sem efeitos secundários sistémicos, com uma gama alargada de dispositivos de inalação. De acordo com os

titulares das AIM, a utilização de doses múltiplas de HFA formoterol não teria aumentado a sensibilidade do ensaio. Por conseguinte, os titulares das AIM acreditavam que uma variabilidade potencial reduzida a nível da eficácia da dose de 12 mcg b.i.d. de HFA pMDI não resultava em qualquer risco, dado que o medicamento de referência está actualmente autorizado nesta dose, o que por sua vez justificava a utilização de apenas esta dose.

Em conclusão, o raciocínio dos titulares das AIM relativamente a esta primeira pergunta do CHMP consistiu em que os limites estabelecidos para a não inferioridade, tanto com PEF como com VEMS, tinham ambos como precedente uma aprovação regulamentar prévia para HFA pMDI, os quais tinham também sido atingidos no estudo dos titulares das AIM. Além do mais, a extensão dos aumentos da função pulmonar foi significativa de um ponto de vista clínico, na medida em que esteve associada a uma marcada melhoria dos sintomas. Os titulares das AIM sublinharam que os LABA são essencialmente utilizados para melhorar o controlo dos sintomas em doentes que já se encontram a receber terapêutica de manutenção com ICS, e que este facto tinha sido demonstrado neste estudo.

De acordo com a avaliação do CHMP relativa às respostas à primeira pergunta, os titulares das AIM não forneceram qualquer nova informação ou argumentação. A alteração do valor inicial até ao valor final de PEF matinal anterior à dose foi inferior a 15 l/min para o formoterol-HFA. Além disso, este estudo apenas avaliou uma dose de teste e medicamento de referência e, devido à forma achatada da curva de resposta à dose do formoterol, a sensibilidade do ensaio deste estudo ainda é questionável. Permaneceu em aberto a questão de a formulação de teste ser mais ou menos potente do que o medicamento de referência, pelo que a evidência de equivalência terapêutica não foi fornecida. O CHMP notou que existem formas científicas de proporcionar informação adicional sobre a sensibilidade, mas que estas implicam a realização de estudos adicionais pela parte dos titulares das AIM.

Na segunda pergunta, o CHMP solicitou aos titulares das AIM que comentassem o argumento de que, no estudo CT02/Paed, a alteração do VEMS desde antes da dose até às 3 horas após a dose foi utilizada como principal objectivo clínico, o que não foi considerado adequado. Não foram observadas diferenças entre o grupo que utilizou o espaçador e o grupo que não utilizou o espaçador, tendo continuado a ser possível que as mesmas diferenças entre os grupos tivessem sido observadas caso o VEMS tivesse sido medido às 12 horas em vez de às 3 horas. O CHMP expressou a preocupação de que os doentes não tinham sido sujeitos a um período de observação suficientemente longo para demonstrar uma duração prolongada equivalente; a relevância de uma observação com uma duração de pelo menos 8 horas e a determinação da inexistência de diferenças a nível das AUC foi manifestada pelo Comité.

A resposta dos titulares das AIM a esta segunda preocupação do CHMP baseou-se na extensa literatura que descreve a relação fixa entre as respostas de broncodilatação iniciais ao formoterol administrado por uma grande variedade de dispositivos de inalação e o valor de VEMS às 12 horas. Os titulares das AIM acrescentaram que seria pouco provável que, tendo-se atingido um aumento equivalente do VEMS às 3 horas, o medicamento se comportasse de uma forma diferente dos estudos anteriores com uma gama alargada de dispositivos de inalação, publicados na literatura. Para resumir, de acordo com as estimativas dos titulares das AIM relativas aos valores de VEMS às 3 e às 12 horas, a relação entre os valores às 3 horas e às 12 horas era extraordinariamente constante, independentemente do dispositivo utilizado e da idade. Este facto indicava que o dispositivo, a idade e a doença não influenciavam a relação entre o efeito farmacodinâmico do formoterol às 3 horas e às 12 horas. Assim, relativamente à segunda pergunta do CHMP, os titulares das AIM concluíram que a objecção ao parâmetro primário do estudo CT02/Paed não era justificada, dado que implicava que o formoterol HFA pMDI tivesse um comportamento diferente de todos os outros DPI e CFC HFA pMDI.

Na sequência destas respostas dos titulares das AIM à LdP inicial, o CHMP não concordou com as justificações fornecidas e, na sua reunião de Outubro de 2008, adoptou uma Lista de Questões Pendentes (LdQP) para proporcionar uma nova oportunidade aos titulares das AIM para fundamentarem o seu pedido. O CHMP convidou os titulares das AIM a responderem à LdQP por escrito e numa apresentação oral ao Comité, na reunião de Novembro de 2008 do CHMP. Os titulares

das AIM responderam às perguntas da LdQP numa Explicação Oral apresentada em 18 de Novembro de 2008. As respostas dos titulares das AIM não proporcionaram justificações nem clarificações adicionais sobre as questões.

Em Novembro de 2008, o CHMP remeteu a questão para uma reunião de um grupo de peritos *ad hoc*, pedindo o seu parecer sobre a aceitabilidade dos estudos clínicos submetidos neste procedimento. Em conclusão, o Grupo de Peritos não apoiou nem a concepção, nem o resultado dos dois estudos submetidos pelo titular da AIM. O Grupo considerou que é necessário outro estudo para demonstrar a equivalência terapêutica entre o formoterol HFA modulite 12mcg e o medicamento de referência. Na sequência dos pareceres emitidos no âmbito da reunião do Grupo de Peritos *ad hoc*, o CHMP concluiu que a utilização de Atifof Chiesi 12 mcg em crianças com idade inferior a 12 anos não é recomendada.

4. Relação benefício/risco

Tendo todos estes elementos em consideração, o CHMP concluiu que a relação de benefício/risco do Forair Chiesi 12 mcg (Formoterol HFA 12mcg) não é favorável para a utilização em crianças com menos de 12 anos e recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado, de acordo com as alterações do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo (*vide* Anexo III) para o(s) medicamento(s) referido(s) no Anexo I.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

O CHMP considerou o procedimento de consulta iniciado pelo Reino Unido e pelos Países Baixos em relação à utilização de formoterol HFA 12 mcg em crianças com idade inferior a 12 anos.

- O CHMP concluiu que a equivalência terapêutica de formoterol HFA 12 mcg modulite em relação ao medicamento de referência para utilização em crianças com idade inferior a 12 anos não foi estabelecida.

O CHMP fez notar que:

- a. O estudo de 12 semanas não demonstrou a sensibilidade do ensaio. Apenas uma dose de teste foi avaliada. Considera-se que para demonstrar a sensibilidade do ensaio no âmbito de um estudo de equivalência terapêutica sobre LABA devem ser estudados dois níveis de dosagem.
 - b. O parâmetro de avaliação final relativo ao VEMS às 3 horas utilizado no estudo CT02/Paed não é considerado o mais adequado, devendo ter-se utilizado o seu valor às 12 horas.
- A administração de medicamentos para a asma por meio de um MDI sem espaçador não é apropriada em crianças com idade inferior a 12 anos. Assim, não é adequado considerar a acção farmacológica de uma terapêutica inalada para a asma sem considerar esse medicamento no contexto do método de administração utilizado. Nos dois ensaios apresentados, foram utilizados métodos de administração diferentes para o formoterol-HFA e para o medicamento de referência.

Tendo em conta o que foi referido acima, o CHMP concluiu que, dada a falta de robustez do estudo de 12 semanas, as questões relacionadas com o estudo de uma dose única e a ausência de quaisquer dados farmacocinéticos na população do estudo, a equivalência da segurança e eficácia do Forair Chiesi 12mcg com o medicamento de referência não pode ser concluída. Por conseguinte, o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo para o Forair Chiesi 12mcg e denominações associadas não devem incluir a utilização em crianças com menos de 12 anos de idade.

O CHMP recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado em conformidade com o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo que se encontram estabelecidos no Anexo III relativamente ao Forair Chiesi 12mcg e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} , 12 microgramas, solução pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose medida contém 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, correspondente a uma dose administrada de 10,1 microgramas.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução pressurizada para inalação.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento sintomático a longo prazo da asma persistente, moderada a grave, em doentes que necessitam de uma terapêutica broncodilatadora regular, em associação com uma terapêutica anti-inflamatória a longo prazo (glucocorticóides para inalação e/ou orais).

A terapêutica com glucocorticóides deve ser continuada numa base regular.

{Nome (de fantasia)} está indicado para o alívio dos sintomas bronco-obstrutivos em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia depende da sintomatologia e gravidade da doença.

As seguintes posologias são recomendadas para adultos, incluindo doentes idosos, e adolescentes com 12 anos de idade e mais:

Asma

Adultos e adolescentes com 12 anos de idade e mais:

Regra geral, uma inalação de manhã e à noite (24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado por dia). Nos casos graves, até um máximo de duas inalações de manhã e à noite (48 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado por dia).

A dose diária máxima é de 4 inalações (48 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado).

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Adultos (com idade superior ou igual a 18 anos)

A dose habitual é de uma inalação 2 vezes ao dia (uma de manhã e outra à noite, correspondendo a 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado por dia).

A dose diária para tratamentos regulares não deve exceder as 2 inalações. Se necessário, pode ser prescrito um número superior de inalações para alívio de sintomas, até um máximo de 4 inalações por dia (inalações habituais mais as adicionais de recurso). Não devem ser efectuadas mais do que 2 inalações de uma só vez.

Os doentes não devem utilizar o inalador por mais de 3 meses após a data de dispensa pelo farmacêutico (ver secção 6.4).

Apesar do {Nome (de fantasia)} ter um rápido início de acção, os broncodilatadores de inalação de acção longa devem ser usados na terapêutica broncodilatadora de manutenção.

{Nome (de fantasia)} não tem como finalidade aliviar os ataques de asma agudos.

No caso de ataques agudos, deve ser usado um β_2 -agonista de acção rápida.

Quando o tratamento é iniciado com {Nome (de fantasia)} os doentes devem ser aconselhados a não interromperem ou alterarem a sua terapêutica com esteróides.

Se os sintomas persistirem ou piorarem, ou se a dose recomendada de {Nome (de fantasia)} for insuficiente para controlar os sintomas (manter alívio efectivo), normalmente isto é uma indicação de um agravamento da doença subjacente.

Disfunção renal e hepática

Nos doentes com disfunção renal ou hepática não há nenhuma razão teórica para sugerir o ajustamento das doses de {Nome (de fantasia)}. No entanto, não existem dados clínicos disponíveis que suportem a sua utilização nestes grupos.

Instruções de utilização

De modo a garantir a administração correcta do fármaco, um médico ou outro profissional de saúde deve ensinar o doente a usar o inalador.

Antes da primeira utilização do inalador e caso o inalador não tenha sido utilizado durante 3 dias ou mais, deve efectuar-se uma pulverização para o ar, equivalente a uma dose, de modo a garantir um funcionamento sem falhas. Na medida do possível, durante a inalação os doentes devem permanecer de pé ou sentarem-se numa posição vertical.

1. Retire a tampa protectora do bucal.
2. Expire tão profundamente quanto possível.
3. Segure o inalador na vertical e coloque o bucal entre os lábios bem fechados
4. Inspire profundamente através da boca e, ao mesmo tempo, pressione para baixo a parte de cima do inalador para que a dose seja administrada.
5. Sustenha a respiração o máximo de tempo possível, sem fazer quaisquer esforços e, por fim, retire o inalador da boca.

Caso se pretenda inalar uma dose adicional, mantenha o inalador na vertical durante cerca de meio minuto e, depois, repita as etapas 2 a 5.

Após a utilização, feche o inalador com a tampa protectora.

IMPORTANTE: não efectue as etapas 2 a 4 de forma demasiado rápida.

Caso uma parte do gás seja pulverizado da parte de cima do inalador ou do lado da boca, as operações devem ser repetidas a partir da etapa 2.

Os doentes com pouca força nas mãos podem considerar ser mais fácil segurar no inalador com ambas as mãos. Por conseguinte, deve segurar-se a parte de cima do inalador com os dois dedos indicadores e a parte de baixo com ambos os polegares.

Nos doentes com dificuldade em coordenar a inalação com a utilização do inalador recomenda-se utilizar um dispositivo expensor do inalador. Contudo, não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de {Nome (de fantasia)} com estes dispositivos expansores do inalador.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

{Nome (de fantasia)} deve ser usado estritamente de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2 "Posologia e modo de administração"). Se apesar da terapêutica prescrita, não se verificar uma melhoria satisfatória, ou mesmo uma depreciação da doença, torna-se necessário consultar o médico para modificar o programa terapêutico, acrescentando, se apropriado, medicamentos adicionais.

Uma depreciação súbita e progressiva da asma pode ser fatal e implica uma intervenção médica imediata. Devido aos efeitos cardíacos (arritmia cardíaca, aumento da pressão arterial) associados a

alterações das concentrações de sal em fluidos orgânicos (alterações dos electrólitos), pode ser perigoso exceder consideravelmente as doses individuais prescritas ou a dose diária total devendo, por conseguinte, ser evitado.

Até existir uma experiência mais alargada, {Nome (de fantasia)} não deve ser utilizado em crianças.

Situações concomitantes

{Nome (de fantasia)} apenas deve ser utilizado com cuidado e sob condições rigorosas de indicação em doentes com bloqueio auriculoventricular de terceiro grau, estenose aórtica subvalvular idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, prolongamento do intervalo QT, p.ex. congénito ou farmacologicamente induzido ($QTc > 0,44$ segundos), tirotoxicose, doença cardíaca grave, principalmente enfarte agudo do miocárdio, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva, doenças vasculares oclusivas, principalmente arteriosclerose, hipertensão arterial e aneurisma, hipertireose, diabetes mellitus refractária, feocromocitoma.

{Nome (de fantasia)} apenas pode ser utilizado com precaução especial (p. ex., monitorização) em doentes com arritmia taquicárdica (batimentos cardíacos acelerados e/ou irregulares). A inalação de doses elevadas de formoterol pode provocar um aumento dos níveis de açúcar no sangue. Por conseguinte, este parâmetro deve ser cuidadosamente monitorizado nos doentes diabéticos. Se está prevista uma anestesia com anestésicos halogenados, deve assegurar-se que o {Nome (de fantasia)} não é administrado pelo menos nas 12 horas anteriores ao início da anestesia.

Broncoespasmos paradoxais

À semelhança de qualquer terapêutica por inalação, em casos raros, podem ocorrer broncoespasmos paradoxais. Nesses casos, a medicação deve ser imediatamente interrompida e o programa terapêutico modificado pelo médico.

Hipocaliemia

Existem indícios segundo os quais, na terapêutica com formoterol, a diminuição da concentração de potássio no sangue é mais elevada do que no decorrer do tratamento com os β_2 -simpatomiméticos de acção rápida (p. ex., salbutamol). Consequentemente, os níveis de potássio têm de ser regularmente monitorizados, sobretudo nos doentes com valores baixos de potássio básico ou com riscos específicos de diminuição da concentração de potássio plasmático. A monitorização deve ser igualmente efectuada caso não se tenha verificado uma redução dos níveis no decorrer do tratamento anterior com β_2 -simpatomiméticos de acção rápida. Sempre que aplicável, o potássio tem de ser substituído.

A hipocaliemia pode ser particularmente evidente nos doentes com asma grave que estão a receber tratamento concomitante com teofilina, glucocorticóides e/ou diuréticos. Devido à redução dos níveis de potássio sérico, verifica-se um aumento do efeito da digitalina contida nos medicamentos.

Nos doentes com asma grave aguda devem ser tomadas precauções, uma vez que o risco relacionado com a hipocaliemia é potenciado pela hipoxia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Fármacos como a quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistaminicos e antidepressivos tricíclicos podem estar associados com prolongamento do intervalo QT e um risco aumentado de arritmia ventricular (ver secção 4.3).

A administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis do {Nome (de fantasia)} .

O uso simultâneo de formoterol e teofilina pode resultar numa potenciação mútua dos efeitos, sendo igualmente provável observar-se o aumento dos efeitos indesejáveis, tais como as disritmias cardíacas. Os compostos que, por si só, potenciam os efeitos simpaticomiméticos, como L-dopa, L-tiroxina, oxitocina ou álcool, podem afectar igualmente a regulação cardiovascular quando tomados ao mesmo tempo que o formoterol.

Nos doentes que estão a ser tratados com inibidores da monoamina-oxidase ou antidepressivos tricíclicos a administração de {Nome (de fantasia)} deve efectuar-se com precaução, uma vez que a acção dos estimulantes β_2 -adrenérgicos sobre o sistema cardiovascular pode ser potenciada. O tratamento concomitante com derivados da xantina, esteróides ou diuréticos pode potenciar um possível efeito hipocalémico dos β_2 -agonistas. A hipocaliemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas dos doentes tratados com digitálicos (ver secção 4.4).

Os bloqueadores β -adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito do {Nome (de fantasia)} , pelo que, a menos que existam razões que obrigam ao seu uso, {Nome (de fantasia)} não deve ser administrado juntamente com bloqueadores β -adrenérgicos (incluindo gotas oculares).

4.6 Gravidez e aleitamento

A experiência actualmente disponível acerca do uso de formoterol durante a gravidez humana é insuficiente. Apesar de não terem sido detectados efeitos tanto embriotóxicos como teratogénicos em estudos em animais, o uso de formoterol no decorrer da gravidez, sobretudo ao longo dos 3 primeiros meses, só está indicado se for absolutamente necessário.

O efeito tocolítico conhecido dos agentes β -simpatomiméticos do tipo existente no {Nome (de fantasia)} implica uma avaliação rigorosa da relação benefício-risco antes do uso deste medicamento pouco tempo antes do parto.

Apesar de se desconhecer se o formoterol passa para o leite materno, o formoterol foi detectado no leite de animais lactantes. Pelo que, as mães que usam formoterol devem evitar amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É improvável que {Nome (de fantasia)} apresente efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência das reacções adversas foi classificada do seguinte modo: frequentes ($> 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($> 1/1000$, $< 1/100$); raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), incluindo as notificações isoladas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raros incluindo notificações isoladas: trombopénia

Cardiopatias

Frequente: palpitações

Pouco frequentes: taquicardia, taquiarritmia

Raros: extra-sístoles ventriculares, angina do peito

Muito raros ($< 1/10000$) incluindo notificações isoladas: Fibrilhação auricular

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: náusea, disgeusia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito raros incluindo notificações isoladas: edema periférico

Doenças do sistema imunitário

Raros: edema angioneurótico

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento da concentração plasmática de insulina, aumento dos ácidos gordos livres, aumento da concentração plasmática de corpos cetónicos

Raros: aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: hipocaliémia, hiperglicémia

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: câibras musculares, mialgia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tremores, cefaleias

Pouco frequentes: agitação, tonturas

Muito raros incluindo notificações isoladas: após a inalação de β 2-simpatomiméticos, esporadicamente, foram notificados efeitos estimuladores do SNC, que se manifestam sob a forma de hiperexcitabilidade. Estes efeitos foram observados principalmente em crianças até 12 anos de idade.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros incluindo notificações isoladas: comportamento anómalo, perturbações do sono, alucinações

Doenças renais e urinárias

Raros: nefrite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequente: tosse

Pouco frequente: irritação da garganta

Raros: broncospasmos paradoxais

Muito raros incluindo notificações isoladas: dispneia, exacerbação da asma

Afecções do tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: prurido, exantema, hiper-hidrose

Raros: urticária

Tremores, náuseas, disgeusia, irritação da garganta, hiper-hidrose, agitação, cefaleias, tonturas e câibras musculares podem desaparecer espontaneamente no espaço de uma a duas semanas de tratamento contínuo.

4.9 Sobredosagem

Até à data não existe experiência clínica sobre o tratamento da sobredosagem, contudo, uma sobredosagem com {Nome (de fantasia)} pode conduzir a efeitos que são típicos dos agonistas β 2-adrenérgicos: náuseas, vômitos, cefaleias, tremores, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocalémia, hiperglicémia.

Tratamento da sobredosagem

É indicado o tratamento de suporte e sintomático. Os casos graves devem ser hospitalizados.

Pode considerar-se o uso de bloqueadores β -adrenérgicos cardioselectivos, mas sujeito a uma precaução extrema uma vez que a medicação à base de bloqueadores β -adrenérgicos pode provocar broncospasmo.

O potássio sérico deve ser monitorizado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1 Agonistas adrenérgicos beta

Código ATC: R03 AC13

Formoterol é um β 2-estimulante predominantemente selectivo. Formoterol possui uma actividade broncodilatadora em doentes com doenças reversíveis obstrutivas das vias aéreas.

O início da acção é observado dentro de um a três minutos, com broncodilatação significativa presente 12 horas após a inalação.

No homem, o formoterol é eficaz na profilaxia de broncospasmos induzidos pelo desencadeamento com metacolina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Tal como sucede com outras substâncias administradas por inalação, 90 % da dose inalada de formoterol é ingerida e absorvida pelo tracto gastrointestinal. As características farmacocinéticas da formulação oral podem, pois, ser extrapoladas para a inalação do aerossol para nebulização.

A absorção é rápida e extensa: após a inalação de uma dose terapêutica (12 microgramas) de solução pressurizada para inalação {Nome (de fantasia)} por doentes asmáticos, o pico da concentração plasmática é observado em aproximadamente 15 minutos, mais rápido do que o observado com um pó para inalação de formoterol. De um modo geral, quando os doentes mudam de uma formulação de formoterol para outra deve ter-se em consideração a taxa de absorção.

A absorção do formoterol é linear após a inalação de 12 a 96 microgramas de fumarato de formoterol dihidratado.

Doses orais até 300 microgramas de formoterol são rapidamente absorvidas pelo tracto gastrointestinal. O pico da concentração plasmática da substância inalterada é atingido após 30 minutos a 1 hora. São absorvidos mais de 65 % de uma dose oral de 80 microgramas.

A linearidade da dose está presente num intervalo posológico de 20-300 microgramas (administração oral).

Devido à semi-vida curta a administração diária repetida de 40-160 microgramas/dia não resulta em acumulação. A farmacocinética de formoterol não difere de forma significativa entre homens e mulheres.

A ligação às proteínas plasmáticas é de 61 a 64 % (34 % à albumina); nos níveis de dosagem terapêuticos os pontos de ligação não ficam saturados.

Formoterol é metabolizado de forma primária via glucuronidação directa, sendo totalmente eliminado. Uma via de biotransformação adicional é a O-desmetilação, seguida por glucuronidação, com eliminação completa consecutiva.

As múltiplas isoenzimas CYP450 catalizam a biotransformação (2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) e consequentemente, o potencial de interacção metabólica fármaco-fármaco é baixo. Após administração única ou repetida a cinética do formoterol é similar, indicando que não há auto-indução ou inibição do metabolismo.

A eliminação de formoterol segue, aparentemente, um padrão polifásico; por conseguinte, a semi-vida descrita está dependente dos intervalos de tempo considerados. Com base nas concentrações plasmáticas ou sanguíneas medidas 6, 8 ou 12 h após a administração oral, foi determinada uma semi-vida de eliminação de 2 a 3 horas. Uma semi-vida de 5 horas foi calculada a partir da velocidade de excreção renal entre 3 e 16 h após a inalação.

A substância activa e os metabolitos são completamente eliminados, dois terços de uma dose administrada oralmente com a urina e um terço com as fezes. Após a inalação de formoterol, uma média de 6 a 9 % da substância é eliminada sob forma inalterada com a urina. A depuração renal de formoterol é de 150 ml/min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos do formoterol nos ratos e nos cães foram amplamente confinados ao sistema cardiovascular e consistiram nas manifestações farmacológicas conhecidas das doses elevadas dos β_2 -agonistas.

Nos ratos machos, submetidos a uma exposição sistémica extremamente elevada de formoterol, foi observada uma ligeira diminuição da fertilidade.

Nos ensaios in-vitro ou in-vivo não se observaram quaisquer efeitos genotóxicos do formoterol. Em ratos e ratinhos, observou-se um ligeiro aumento da incidência de leiomiomas uterinos benignos. Este efeito é encarado como um efeito de classe em roedores após uma exposição prolongada a doses elevadas de β_2 -agonistas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Norflurano

Etanol anidro

Ácido clorídrico

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses (ver também secção 6.4).

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da dispensa aos doentes:

Conservar entre 2 – 8 °C (durante um período máximo de 15 meses).

Após a dispensa:

Não conservar acima de 30 °C (durante um período máximo de 3 meses).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 recipiente pressurizado de alumínio com fecho com válvula doseadora, bucal e tampa protectora, contendo uma solução pressurizada para inalação.

Cada inalador fornece 50, 100 ou 120 doses para inalação.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para as farmácias:

Marcar na embalagem a data da dispensa ao doente.

Garantir a existência de um período de, pelo menos, 3 meses entre a data de fornecimento e o prazo de validade impresso na embalagem.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43100 Parma

Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR <NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO> <E> <NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO>

{Cartonagem}

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} , 12 microgramas, solução pressurizada para inalação.
Fumarato de formoterol di-hidratado

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dose (libertada pela válvula doseadora) contém: 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lista de excipientes: Etanol anidro, Ácido clorídrico, Norflurano (HFA 134a)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução pressurizada para inalação.
50 doses
100 doses
120 doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória
Por favor leia atentamente o folheto informativo incluso antes de utilizar o inalador.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilize regularmente e apenas sob indicação do seu médico.
Não deixe de tomar este medicamento, excepto por indicação do seu médico.
Não exceda a dose recomendada.

8. PRAZO DE VALIDADE

Prazo de validade:/...../.....

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de ser dispensado ao doente, conservar entre 2 – 8 °C (durante um período máximo de 15 meses, após a data de fabrico).

Marcar a data da dispensa ao doente, no rótulo adesivo da embalagem.

Garantir a existência de um período de, pelo menos, 3 meses entre a data de dispensa ao doente e o prazo de validade impresso na embalagem.

Espaço para etiqueta:

Data de dispensa

...../...../.....

Para os doentes:

Não utilizar o inalador por mais de 3 meses após a data de dispensa marcada no rótulo da embalagem pelo seu farmacêutico.

Após a dispensa ao doente, não conservar acima de 30 °C.

O recipiente de alumínio contém um líquido pressurizado.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C

Não furar o recipiente de alumínio.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

....

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n°:

13. NÚMERO DO LOTE

Lote N°

Data de fabrico:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

{Rótulo}

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} , 12 microgramas, solução pressurizada para inalação.
Fumarato de formoterol di-hidratado

Cada dose para inalação contém: 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Lista de excipientes: Etanol anidro, Ácido clorídrico, Norflurano (HFA 134a)

Solução pressurizada para inalação de:

50 doses

100 doses

120 doses

Via inalatória.

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

.....

3. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo N°:

4. PRAZO DE VALIDADE

Prazo de validade:/.../....

5. NÚMERO DO LOTE

Lote N°:

Data de fabrico:

6. OUTRAS

Medicamento sujeito a receita médica.

Não utilizar o inalador por mais de 3 meses após a data de dispensa marcada no rótulo da embalagem pelo seu farmacêutico.

Não conservar acima de 30 °C.

O recipiente de alumínio contém um líquido pressurizado.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C

Não furar o recipiente de alumínio.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

{Nome (de fantasia)} , 12 microgramas/ inalação.
Solução pressurizada para inalação
Fumarato de formoterol di-hidratado

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é {Nome (de fantasia)} e para que é utilizado
2. Antes de utilizar {Nome (de fantasia)}
3. Como utilizar {Nome (de fantasia)}
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar {Nome (de fantasia)}
6. Outras informações

1. O QUE É {Nome (de fantasia)} E PARA QUE É UTILIZADO

{Nome (de fantasia)} é um medicamento para inalação que administra o princípio activo directamente nos pulmões, onde é necessário. {Nome (de fantasia)} é utilizado para o tratamento da respiração ofegante (farfalheira) e da dificuldade respiratória (falta de ar) em doentes com asma moderada a grave. O princípio activo, fumarato de formoterol, pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por broncodilatadores, que facilitam a respiração ao relaxarem os espasmos musculares nas vias aéreas dos pulmões. O uso regular de {Nome (de fantasia)} em combinação com esteróides (tanto por inalação como pela boca), ajudará a prevenir problemas respiratórios a longo prazo.

{Nome (de fantasia)} pode igualmente ser utilizado para o alívio de sintomas como, tosse, respiração ruidosa e falta de ar em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) que necessitem tratamentos regulares de longo prazo com broncodilatadores,

2. ANTES DE UTILIZAR {Nome (de fantasia)}

Não utilize {Nome (de fantasia)} :

- se é alérgico ao formoterol ou a qualquer outro componente de {Nome (de fantasia)} .
- **para tratar ataques de falta de ar súbitos.** Não o vai ajudar. Nestas situações, utilize um inalador de alívio e traga-o sempre consigo.

Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} e informe sempre o seu médico:

- se sofre de doença cardíaca grave, sobretudo enfarte do miocárdio recente, doença dos vasos coronários do coração (doença cardíaca coronária) ou fraqueza grave do músculo cardíaco (insuficiência cardíaca congestiva).
- se sofre de perturbações do ritmo do coração, como aumento da frequência cardíaca (taquicardia), defeito da válvula cardíaca, ou determinadas alterações do electrocardiograma, ou qualquer outra doença cardíaca.
- se sofre de um estreitamento dos vasos sanguíneos (doença vascular oclusiva), sobretudo das artérias (arteriosclerose), ou de um alargamento anómalo da parede vascular (aneurisma).
- se sofre de pressão arterial elevada (hipertensão).
- se apresenta elevados níveis de açúcar no sangue (diabetes mellitus).
- se apresenta baixos níveis de potássio no sangue (hipocalémia).
- se tem uma glândula tiróide excessivamente activa (hipertiroidismo)

- se sofre de tumores produtores de epinefrina e nor-epinefrina da zona medular das supra-renais (feocromocitoma).
- se vai ser sujeito a qualquer cirurgia ou receber anestésicos halogenados.

Ao utilizar {Nome (de fantasia)} com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem interferir com a acção de {Nome (de fantasia)} , estes incluem:

- medicamentos para controlar alterações do ritmo cardíaco (medicamentos antiarrítmicos) como a quinidina, disopiramida, procainamida.
- medicamentos para o tratamento de doença cardíaca (por exemplo, digitálicos).
- medicamentos para o tratamento da congestão nasal (por exemplo efedrina).
- medicamentos designados por bloqueadores beta-adrenérgicos usados no tratamento de doenças cardíacas ou glaucoma (aumento da pressão ocular), na forma de comprimidos ou gotas oculares.
- medicamentos para o tratamento dos sintomas da depressão: inibidores da mono-amina-oxidase (como fenelzina e isocarboxazida) ou antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina e imipramina).
- medicamentos para o tratamento de doenças mentais graves (como clorpromazina e trifluperazina).
- medicamentos para o tratamento de reacções alérgicas (como anti-histamínicos).
- medicamentos para o tratamento da asma brônquica (por exemplo, teofilina, aminofilina ou esteróides).
- medicamentos para aumentar a produção de urina (diuréticos).
- medicamentos para tratamento de Parkinsonismo (como a Levodopa).
- medicamentos contendo oxitocina, que causam a contracção uterina.
- medicamentos para o tratamento da baixa actividade da glândula tiróide (tiroxina).

Outras advertências especiais

O seu médico receitou-lhe também corticosteróides para o tratamento dos seus problemas respiratórios. É extremamente importante que continue a usá-los regularmente. **NÃO DEIXE** de os utilizar nem altere a posologia quando começar a utilizar {Nome (de fantasia)} .

Gravidez e aleitamento

Se está grávida, a amamentar ou se planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar {Nome (de fantasia)} .

A utilização de {Nome (de fantasia)} durante a gravidez, especialmente durante os primeiros três meses, é apenas indicada se absolutamente necessário.

A amamentação não é recomendada enquanto estiver a utilizar {Nome (de fantasia)} .

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que {Nome (de fantasia)} cause algum efeito na capacidade de conduzir veículos e de utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de {Nome (de fantasia)}

{Nome (de fantasia)} contém uma pequena quantidade de álcool: cada dose do inalador contém cerca de 9 mg de etanol.

3. COMO UTILIZAR {Nome (de fantasia)}

Posologia

Asma

A dose de {Nome (de fantasia)} que deve inalar dependerá do tipo e da gravidade de asma que apresentar.

A posologia será decidida pelo seu médico e é importante que tome apenas a dose prescrita, regularmente.

A dose habitual para adultos, incluindo idosos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é de 1 inalação de manhã e de 1 inalação à noite. Significa que tem de fazer um total de 2 inalações (24 microgramas) de {Nome (de fantasia)} por dia.

Se sofre de um tipo mais grave de asma, o seu médico poderá receitar-lhe 4 inalações por dia (48 microgramas), 2 inalações de manhã e 2 inalações à noite.

48 microgramas (4 inalações) de {Nome (de fantasia)} **é a dose máxima diária** e é importante que **não tome mais** do que a dose total diária que o seu médico receitou.

Este medicamento não é recomendado para crianças asmáticas com idade inferior a 12 anos.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

A dose habitual para adultos (com idade superior ou igual a 18 anos), incluindo idosos, é de uma inalação de manhã e outra à noite. Significa que tem de fazer um total de 2 inalações (24 microgramas) de {Nome (de fantasia)} por dia.

Se sofre de um tipo mais grave de DPOC, o seu médico poderá receitar-lhe 4 inalações por dia (48 microgramas), 2 inalações de manhã e 2 inalações à noite.

48 microgramas (4 inalações) de {Nome (de fantasia)} **é a dose máxima diária** e é importante que **não tome mais** do que a dose total diária que o seu médico receitou.

Não faça mais do que 2 inalações de uma só vez.

Este medicamento não é recomendado para doentes com DPOC com idade inferior a 18 anos.

Não utilize {Nome (de fantasia)} para tratar ataques agudos de dificuldade respiratória. Deve utilizar um inalador de alívio rápido receitado pelo seu médico, para este propósito, que deve transportar sempre consigo.

Se utilizar mais {Nome (de fantasia)} do que deveria

Se utilizar mais {Nome (de fantasia)} do que deveria, pode reparar que o seu coração bate mais rápido do que o normal e que se sente fraco. Também pode sentir dores de cabeça, tremores, sentir-se doente (náuseas e vômitos) ou sonolência. Contacte o seu médico logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar {Nome (de fantasia)}

Caso se esqueça de tomar uma dose de {Nome (de fantasia)}, tome-a logo que se lembre. Se está quase na hora de tomar a sua próxima dose, não tome a dose da qual se esqueceu, tome apenas a dose seguinte como habitualmente. **Não duplique a dose.**

Não deixe de tomar nem reduza a dose de {Nome (de fantasia)} nem deixe de tomar qualquer outro medicamento para a sua respiração, apenas porque se sente melhor, sem falar primeiro com o seu médico. É extremamente importante usar estes medicamentos regularmente.

Não aumente a dose de {Nome (de fantasia)} sem falar primeiro com o seu médico.

Se sentir um agravamento da asma, talvez apresente uma respiração mais ofegante e maior dificuldade respiratória que o habitual, ou não pareça que está a melhorar, avise o seu médico de imediato. O médico pode decidir alterar a dose dos seus medicamentos ou alterar o tratamento receitando outros medicamentos para si.

Instruções de uso

É importante que saiba utilizar correctamente o seu inalador. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico demonstrar-lhe-á como o utilizar correctamente. Deve seguir cuidadosamente as suas instruções para que saiba **COMO, QUANDO e QUANTAS** inalações administrar. Neste folheto informativo são dadas as instruções correctas. Se tem dúvidas quanto ao que deve fazer ou tem problemas durante a inalação, pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Teste o seu inalador. Se o seu inalador é novo ou se não é usado há 3 dias ou mais, deve ser lançada uma dose para o ar, antes de o utilizar, de modo a certificar-se de que o inalador funciona. Deve permanecer de pé ou sentado numa posição vertical quando utilizar o inalador.

1. Retire a tampa protectora do aplicador bucal e segure o inalador entre o polegar e o indicador, como mostra a figura.
2. Expire tão profundamente quanto possível, sem fazer esforço.
3. Segure o inalador na vertical, como mostra a figura, com o polegar na base, por baixo do aplicador bucal; coloque o aplicador bucal na boca, entre os dentes e feche bem os lábios à volta dele.
4. Inspire profundamente através da boca e, ao mesmo tempo, pressione para baixo a parte de cima do inalador para que a dose seja administrada.
5. Sustenha a respiração o máximo de tempo possível, sem fazer esforço e, por fim, retire o inalador da boca.
6. Caso pretenda inalar uma outra dose, mantenha o inalador na vertical e aguarde cerca de meio minuto antes de repetir as etapas 2 a 5.
7. Após a utilização coloque sempre a tampa protectora do aplicador bucal, para o proteger do pó e dos pêlos. Coloque-a firmemente na posição correcta.

IMPORTANTE Não efectue as etapas 2,3,4 e 5 com demasiada rapidez.

Imediatamente antes de utilizar o inalador é importante que comece a inspirar tão lentamente quanto possível.

Se observar a saída de 'névoa' da parte de cima do inalador ou dos lados da boca, {Nome (de fantasia)} não está a chegar aos pulmões como deveria. Deve efectuar nova inalação seguindo as instruções a partir da etapa 2.

Se tem pouca força nas mãos poderá ser-lhe mais fácil segurar no inalador com ambas as mãos. Coloque os dois dedos indicadores na parte de cima do inalador e ambos os polegares no fundo, por baixo do aplicador bucal.

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dificuldades.

Limpeza

É importante limpar o inalador com regularidade, pelo menos 1-2 vezes por semana, de modo a garantir que este funciona correctamente.

- Tire o recipiente pressurizado de alumínio do invólucro de plástico do inalador e retire a tampa protectora do aplicador bucal.

- Enxagúe o invólucro de plástico e a tampa protectora do aplicador bucal com água morna.
- Não coloque o recipiente pressurizado de alumínio na água.
- Deixe-o secar num local aquecido. Evite o calor excessivo.
- Volte a colocar o recipiente pressurizado de alumínio no invólucro de plástico e a tampa protectora do aplicador bucal.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários possíveis são enumerados abaixo, de acordo com a sua frequência. Se tiver dúvidas acerca dos efeitos secundários abaixo listados, fale com o seu médico.

Se sentir um agravamento da dificuldade respiratória, após utilização do seu inalador, avise o seu médico de imediato. Tal sucede devido ao estreitamento das vias respiratórias nos pulmões, no entanto, ocorre apenas raramente.

Efeitos secundários frequentes que podem afectar 1 pessoa, em cada 10: batimentos cardíacos involuntariamente rápidos e palpitações, tosse, tremores (tremores finos), dores de cabeça.

Pouco frequentes que podem ocorrer em menos de 1 pessoa, em cada 100: câibras musculares, dores nos músculos, náuseas, agitação, tonturas, alterações do paladar, irritação da garganta, batimentos cardíacos rápidos, perturbações do ritmo cardíaco com aumento da frequência cardíaca, baixos níveis de potássio no sangue, aumento dos níveis de açúcar no sangue, aumento dos níveis sanguíneos de insulina, ácidos gordos livres, glicerol e cetonas, comichão, exantema cutâneo, excessiva transpiração.

Raros que podem ocorrer em menos de 1 pessoa, em cada 1000: falhas de batimentos cardíacos devido à antecipada contracção dos ventrículos do coração, sensação de aperto no peito, aumento ou diminuição da pressão arterial, respiração ofegante após a utilização do inalador, queda grave da pressão arterial, tumefacção da pele e das mucosas com persistência durante vários dias, formação de pápulas e inflamação renal.

Muito raros podendo afectar menos de 1 pessoa em cada 10000: exacerbação da asma, dificuldade em respirar, inchaço das mãos e/ou pés, batimentos cardíacos irregulares, diminuição do número de plaquetas no sangue, hiperexcitabilidade (sobretudo em crianças até aos 12 anos de idade), comportamento anómalo, perturbações do sono e alucinações.

Alguns destes efeitos secundários, como tremores, náuseas, alteração do paladar, irritação da garganta, transpiração excessiva, agitação, dores de cabeça, tonturas e câibras musculares, podem diminuir no decorrer de uma a duas semanas de tratamento contínuo com a medicação para a asma.

Se sentir algum dos efeitos secundários e se o mesmo lhe causar aflição, se for grave ou durar vários dias, ou se não se sentir bem ou se detectar algo involuntário ou efeitos secundários não mencionados neste folheto, deve contactar o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

5. COMO CONSERVAR {Nome (de fantasia)}

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Nunca utilize o inalador três meses depois da data de aquisição do inalador na farmácia nem nunca utilize o inalador após o prazo de validade indicado na embalagem e no rótulo(mm/aaaa). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conserve o inalador acima de 30 °C.
- Se o inalador ficar muito frio, retire o recipiente pressurizado de alumínio do invólucro de plástico e aqueça-o ENTRE AS MÃOS durante alguns minutos antes de o usar. NUNCA utilize qualquer outra coisa para o aquecer.
- AVISO. O recipiente pressurizado de alumínio contém um líquido pressurizado. Não o exponha a temperaturas superiores a 50°C. Não fure o recipiente pressurizado de alumínio.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de {Nome (de fantasia)} :

A substância activa de {Nome (de fantasia)} é fumarato de formoterol di-hidratado. Cada inalação fornece 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, que corresponde a uma dose administrada de 10,1 microgramas.

Os outros ingredientes são: ácido clorídrico, etanol e norflurano (HFA 134a).

Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} e conteúdo da embalagem:

{Nome (de fantasia)} é uma solução pressurizada para inalação contida num recipiente pressurizado de alumínio com um invólucro de plástico e uma tampa protectora do aplicador bucal. Cada embalagem contém um inalador, que fornece 50, 100 ou 120 inalações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, Itália

Fabricante:

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43100 Parma, Itália

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria:	FORAIR
França:	FORMOAIR
Alemanha:	FORAIR CHIESI
Grécia	FORAIR
Dinamarca	FORADIL HFA
Espanha	FORADIL NEO
Bélgica	FORMOAIR
Holanda	FORADIL
Reino Unido	FORAIR MODULITE
República Checa	FORAIR
República Eslovaca	FORAIR
Hungria	FORAIR
Portugal	FORAIR

Este folheto foi aprovado pela última vez em