

Alenia

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

cápsula

6 mcg + 100 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 6/100 mcg

fumarato de formoterol diidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 60 cápsulas para inalação de ALENIA 6/100 mcg com inalador.

Embalagem contendo 60 cápsulas para inalação de ALENIA 6/100 mcg (refil).

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de ALENIA 6/100 mcg contém:

fumarato de formoterol diidratado6 mcg

budesonida.....100 mcg

Excipiente: lactose monoidratada

Atenção:

Em cada inalação de ALENIA 6/100 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol diidratado equivale a dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 80 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ALENIA é destinado ao tratamento e profilaxia da broncoconstrição ou broncoespasmo e tratamento regular da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um agonista β_2 de ação prolongada) é indicada.

O fumarato de formoterol diidratado é indicado para a profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma, do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício. O formoterol demonstrou sua capacidade em aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC. A budesonida é indicada para a asma brônquica. Quando inalada, tem uma ação anti-inflamatória local nos pulmões, com um efeito corticosteroide sistêmico mínimo.

Asma: ALENIA 6/100 mcg está indicado no tratamento regular da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um β_2 -agonista de ação prolongada) é indicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol diidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizada como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um β_2 -agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticostéroides inalatórios existentes.

A budesonida e o formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al.*, que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400 µg duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12 µg duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente; $p < 0.001$) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Estudos de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5 µg de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada [200 µg dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160 µg), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” ($P < 0.001$) e no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” ($P < 0.001$). A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ($P \leq 0,05$) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ($P \leq 0,05$). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente; $P < 0.002$). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou mais os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e β_2 agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e β_2 agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers *et al.*, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” e 9% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

Buhl R *et al.* Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin.Pharmacother.* 1393-1405; 2007.

Pauwels, R.A. *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*;337:1405-11,1997.

Creemers JPHM *et al.* Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respiratory Medicine*; 97: 323-330; 2003.

Rizzo MCV et al. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. Journal of Pediatr., 82(5): 198-205; 2006.

Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. Adis Drug Evaluation, 64(14): 1597-1618; 2004.

Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults With Mild-to-Moderate Asthma. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480>. 123: 1480-1487; 2003.

Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. Current Medical Research and Opinion; 22(5): 809-821; 2006.

Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort®) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. Respiriology; 11: 276-286; 2006.

Site de pesquisa: DRUGDEX, palavra chave: budesonide/formoterol
<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND> [Jan 2010]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

ALENIA contém formoterol diidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma. Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

formoterol diidratado

O formoterol diidratado é um agonista β_2 -adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

budesonida

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiperreativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol diidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol diidratado é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol diidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol diidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol diidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol diidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados

não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6- β -hidroxi-budesonida e 16- α -hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol diidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol diidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol diidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol diidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol diidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol diidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol diidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol diidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se o paciente considerar que o tratamento não está sendo efetivo ou se exceder a dose prescrita de ALENIA 6/100 mcg, o médico deve ser consultado. O aumento do uso de broncodilatadores de ação rápida é indicativo de agravamento da patologia subjacente, justificando uma reavaliação da terapia. Na asma, deve-se considerar a necessidade de aumentar a terapêutica com ALENIA 6/100 mcg ou adicionar corticosteroides inalatórios e/ou β_2 -agonistas de longa duração ou um curso de corticosteroides orais. Em DPOC, deve-se considerar a necessidade de adicionar um curso de corticosteroides orais e/ou tratamento antibiótico se uma infecção estiver presente. Os pacientes devem ser aconselhados a terem sempre à disposição o seu broncodilatador de ação rápida. O tratamento não deve ser iniciado durante uma exacerbação grave.

O crescimento de crianças e adolescentes submetidos a uma corticoterapia prolongada por qualquer via deve ser mantido sob rigoroso controle médico e devem ser pesados os benefícios da terapêutica com corticosteroides em relação ao possível risco de supressão do crescimento (vide "Propriedades farmacodinâmicas").

Deve-se tomar cuidado especial com pacientes que precisam fazer a migração de esteroides orais para inalatórios, uma vez que podem permanecer riscos de função adrenal prejudicada durante um tempo considerável. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou de terapia prolongada na maior dose recomendada de corticosteroides inalatórios também podem estar em risco. Estes pacientes podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. A administração de corticosteroide sistêmico adicional pode ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva.

ALENIA 6/100 mcg deve ser administrado com cautela em pacientes com graves transtornos cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), *diabetes mellitus*, hipocalemia não tratada ou tireotoxicose.

A administração de doses elevadas de um β_2 -agonista pode diminuir o potássio sérico, por induzir a redistribuição de potássio do meio extracelular para o meio intracelular, via estimulação da Na^+/K^+ -ATPase nas células musculares. A importância clínica deste efeito não está estabelecida.

Quadros infecciosos por bactérias resistentes, fungos e vírus além de parasitoses ou mesmo quadros mais específicos como herpes oculares, podem apresentar exacerbação devido ao uso de corticosteroide presente nos componentes da fórmula.

Pacientes portadores de doenças cardiovasculares, incluindo as insuficiências coronarianas, arritmias cardíacas e hipertensão podem apresentar mudanças significantes nos valores das pressões sistólicas e /ou diastólicas, além de mudanças na frequência cardíaca resultantes da utilização do componente formoterol.

Nos pacientes com DPOC: existe um risco aumentado de desenvolvimento de pneumonia, sendo assim, uma monitorização destes pacientes se faz necessário.

Os pacientes com *diabetes mellitus* e cetoacidose diabética são potencialmente mais suscetíveis a uma descompensação devido ao uso de corticosteroides mesmo que estes sejam inalatórios.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Até que novos dados estejam disponíveis, o produto da combinação de budesonida/formoterol pode ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe supere o risco potencial para o feto.

Os benefícios potenciais do tratamento com a associação das drogas devem ser analisados levando-se em consideração os riscos potenciais antes da prescrição deste medicamento durante a amamentação.

Pacientes que apresentarem sintomas como tontura ou sintomas semelhantes devem ser orientados a evitar dirigir ou manusear máquinas.

Apesar dos pacientes portadores de intolerância à lactose apresentarem intensidade das manifestações variáveis de acordo com o grau de intolerância, não existe na literatura descrição de casos de intolerância com quantidades mínimas de lactose, como as presentes nas cápsulas de ALENIA.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β_2 .

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolid, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazona, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.

Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepine, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim

Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:

Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

Mecanismo de ação provável: inibição do metabolismo mediado por CYP3A da budesonida pela amiodarona.

Medicamento: amiodarona.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

. Interação de gravidade moderada:

Alimento: *grapefruit* (toranja).

Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALENIA deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação.

Não deixar o medicamento em locais úmidos como banheiro e lavanderia; nem em locais quentes como dentro do carro, próximo ao fogão nem em exposição solar como, por exemplo, próximo a janelas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

As cápsulas de ALENIA 6/100 mcg possuem a tampa de coloração rosa claro e o corpo incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de ALENIA deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Para uso inalatório em adultos e crianças acima de 4 anos de idade

Asma:

Crianças (a partir de 4 anos de idade): inalar de 1 cápsula, 1 vez ao dia (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida), a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida).

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade): inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 400mcg de budesonida. Durante uma piora da asma, a dose, em adultos, pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 4 cápsulas inaladas duas vezes ao dia, totalizando 48 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

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

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

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Uma vez que a budesonida e o formoterol diidratado são metabolizados no fígado, é previsível que se verifique um aumento dos efeitos em pacientes com cirrose hepática grave.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de ALENIA em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Uma vez que a budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente eliminados por metabolismo hepático, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Modo de usar:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Remova a cápsula do frasco e coloque-a no compartimento interno, na base do inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
4. Feche o inalador.

5. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Solte o botão.
6. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
7. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno dispersando o medicamento.
Obs: se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprendendo a cápsula e repita o procedimento.
8. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
9. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Obs.: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

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

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

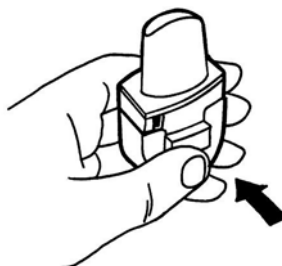


Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9



Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

EFEITOS CARDIOVASCULARES:

Reação comum (>1/100 e < 1/10): palpitações, nas taxas iguais ou superiores a 1%, mas inferior a 3%.

Taquiarritmia: foi relatado um aumento mínimo da frequência cardíaca enquanto as pressões arterial, sistólica e diastólica mantiveram-se relativamente pouco afetadas durante o tratamento com formoterol em doses terapêuticas.

EFEITOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS:

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): alterações clinicamente significativas na glicemia e/ou potássio sérico com budesonida/formoterol quando usado em doses recomendadas.

A administração de formoterol, com uma dose reduzida de budesonida (100 mcg duas vezes ao dia) foi menos provável de suprimir a taxa de crescimento do que a monoterapia com budesonida 400 mcg duas vezes ao dia em um pequeno estudo envolvendo crianças pré-púberes. Com formoterol, a hipocalcemia (relacionada a dose) e aumento da glicemia foram observados com doses terapêuticas. Tais efeitos também foram relatados com doses únicas de até 1920 mcg budesonida/54 mcg de formoterol (Ankerst et al, 2003). No entanto, alterações clinicamente significativas na glicemia e/ou potássio sérico foram relatadas raramente em ensaios clínicos com budesonida/formoterol quando usado em doses recomendadas.

EFEITOS GASTROINTESTINAIS:

Reação comum (>1/100 e <1/10): diarreia, dispesia, náuseas, dor epigástrica, gastroenterite viral, candidíase oral, gastralgia e vômitos entre 1% e 3% dos pacientes. Desconforto abdominal entre 1,1% e 6,5% dos pacientes.

EFEITOS IMUNOLÓGICOS:

Reação muito comum (>1/10): infecção do trato respiratório superior entre 7,6% e 10,5%.

Reação comum (>1/100 e <1/10): candidíase, infecção do trato respiratório inferior e doença infecciosa do trato urinário entre 1 % e 3% dos pacientes.

EFEITOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS:

Reação comum (>1/100 e <1/10): artralgia, mialgia, espasmo da musculatura esquelética entre 1% e 3% dos pacientes. Dorsalgia entre 1,6% e 3,2% dos pacientes.

EFEITOS NEUROLÓGICOS:

Reação muito comum (>1/10): cefaleia entre 6.5% e 11.3% dos pacientes.

Reação comum (>1/100 e <1/10): tontura, sinusite, dor de cabeça tensional, enxaqueca, tremor.

EFEITOS OFTÁLMICOS:

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): catarata e glaucoma.

EFEITOS RENAIIS:

Reação comum (>1/100 e <1/10): doença infecciosa do trato urinário entre 1% e 3% dos pacientes.

EFEITOS RESPIRATÓRIOS:

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite, infecção respiratória superior entre 7,6% e 10,5%.

Reação comum (>1/100 e <1/10): rinite alérgica, bronquite aguda, faringite, rinite, disfonia, gripe, infecção do trato respiratório inferior entre 1% e 3%. Congestão nasal entre 2,5% e 3,2%. Dor de garganta entre 6,1 a 8,9%. Sinusite entre 3,5 a 5,8%.

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

A superdosagem do formoterol diidratado provavelmente conduzirá aos efeitos típicos da estimulação excessiva β -adrenérgica, a saber: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, insônia, palpitação, taquicardia, angina pectoris, hipertensão ou hipotensão, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipocalemia e hiperglicemia.

São indicadas a suspensão da medicação, tratamentos sintomático e de suporte. É recomendada monitorização cardíaca. Os casos graves devem ser hospitalizados.

Deve ser avaliado o uso de β -bloqueador cardiosseletivo com extrema cautela, já que o uso desta medicação pode provocar broncoespasmo.

Não é esperada que uma superdose aguda de budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizada cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos similares aos dos glicocorticosteroides sistêmicos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0399

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.



Alenia

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

cápsula

6 mcg + 200 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 6/200 mcg

fumarato de formoterol diidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 15, 30 e 60 cápsulas para inalação de ALENIA 6/200 mcg com inalador.

Embalagem refil contendo 15, 30 e 60 cápsulas para inalação de ALENIA 6/200 mcg.

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de ALENIA 6/200 mcg contém:

fumarato de formoterol diidratado6 mcg

budesonida.....200 mcg

Excipiente: lactose monoidratada

Atenção:

Em cada inalação de ALENIA 6/200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol diidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ALENIA é indicado no tratamento e profilaxia de broncoconstrição ou broncoespasmo tratamento e terapia de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema pulmonar) tratamento e profilaxia da asma brônquica.

O fumarato de formoterol diidratado é indicado para a profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma, do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício; também em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar. O formoterol demonstrou sua capacidade em aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

A budesonida é indicada para a asma brônquica. Quando inalada, tem uma ação inflamatória local nos pulmões, com um efeito corticosteroide sistêmico mínimo.

Asma: ALENIA 6/200 mcg está indicado no tratamento regular da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um β_2 -agonista de ação prolongada) é indicado.

DPOC: ALENIA 6/200 mcg está indicado no tratamento regular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), moderada a grave, com sintomas frequentes e história de exacerbação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol diidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizado como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um β_2 -agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticosteróides inalatórios existentes.

A budesonida e formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al.*, que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteróides inalados receberam budesonida 100 ou 400 µg duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12 µg duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução da taxa de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de taxa de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente; $p < 0.001$) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Vide estudos descritos na revisão realizada por Buhl R *et al.*, que relata estudos como este de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteróides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5 µg de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada [200 µg dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160 µg), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteróides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” ($P < 0.001$) e no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” ($P < 0.001$).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ($P \leq 0,05$) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ($P \leq 0.05$). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente; $P < 0.002$). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteróides inalados e β_2 agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteróides inalatórios e β_2 agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers *et al.*, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” e 9% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin.Pharmacother.* 1393-1405; 2007.

Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*;337:1405-11,1997.

Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respiratory Medicine*; 97: 323-330; 2003.

Rizzo MCV et al. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. *Journal of Pediatr.*, 82(5): 198-205; 2006.

Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. *Adis Drug Evaluation*, 64(14): 1597-1618; 2004.

Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults With Mild-to-Moderate Asthma. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480>. 123: 1480-1487; 2003.

Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion*; 22(5): 809-821; 2006.

Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort®) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology*; 11: 276-26; 2006.

Site de pesquisa : DRUGDEX., palavra chave : budesonide/formoterol
<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND> [Jan 2010]

DPOC

Em dois estudos de 12 meses em pacientes com DPOC, a associação de formoterol diidratado com budesonida foi superior ao placebo, ao formoterol diidratado e à budesonida com relação à função pulmonar e mostrou uma redução significativa da taxa de exacerbação em comparação com o placebo e formoterol. A associação destes fármacos também foi superior ao placebo em relação aos sintomas e qualidade de vida e o tratamento foi bem tolerado.

Em estudo realizado por Reynolds, N. et al, com budesonida/formoterol, observou-se que a combinação foi significativamente mais efetiva que o placebo mais formoterol na redução do número de exacerbações da DPOC e das exacerbações que necessitavam de uso de corticosteroides via oral. Em um estudo menor, também em pacientes com DPOC, observou-se que a associação entre budesonida/formoterol reduziu significativamente o número de exacerbações em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol.

Após 12 meses de tratamento, os pacientes que receberam budesonida/formoterol relataram uma significativa redução dos sintomas, do acordar durante o sono, da respiração encurtada quando comparado ao placebo, ou mesmo quando comparado ao formoterol ou à budesonida isolada.

Em outro estudo de 12 meses de duração, randomizado, duplo cego, placebo controlado, e em grupos paralelos com 812 pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e valores de FEV1 de 36% do valor preditivo normal, estes pacientes receberam duas inalações duas vezes ao dia de budesonida/formoterol ou placebo. Foram avaliados de acordo com a severidade das exacerbações, o FEV1, o pico de fluxo expiratório, os sintomas de DPOC e pelo questionário de qualidade de vida, além da necessidade de uso de β_2 de resgate. A combinação de budesonida/formoterol reduziu o número de exacerbações /pacientes/ano em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol isolado. O FEV1 aumentou em 15% quando comparado ao placebo e 9% quando comparado ao formoterol isolado, em relação a melhora do pico de fluxo expiratório, observou-se resultados melhores da combinação em detrimento às drogas isoladas e ao placebo, sendo que esta melhora se manteve durante os 12 meses do estudo para o grupo da combinação de budesonida/formoterol.

Reynolds, N.A. et al, Budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* , 64(4):431-441,2004.

Szafranski, W. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* , 21: 74-81,2003

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

ALENIA contém formoterol diidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

formoterol diidratado

O formoterol diidratado é um agonista β 2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

budesonida

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol diidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol diidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol diidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol diidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol diidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol diidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6- β -hidroxibudesonida e 16- Ω -hidroxiprednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol diidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol diidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol diidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol diidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol diidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol diidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol diidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol diidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se o paciente considerar que o tratamento não está sendo efetivo ou se exceder a dose prescrita de ALENIA 6/200 mcg, o médico deve ser consultado. O aumento do uso de broncodilatadores de ação rápida é indicativo de agravamento da patologia subjacente, justificando uma reavaliação da terapia. Na asma, deve-se considerar a necessidade de aumentar a terapêutica com ALENIA 6/200 mcg ou adicionar corticosteroides inalatórios e/ou β 2-agonistas de longa duração ou um curso de corticosteroides orais. Em DPOC, deve-se considerar a necessidade de adicionar um curso de corticosteroides orais e/ou tratamento antibiótico se uma infecção estiver presente. Os pacientes devem ser aconselhados a terem sempre à disposição o seu broncodilatador de ação rápida. O tratamento não deve ser iniciado durante uma exacerbação grave.

O crescimento de crianças e adolescentes submetidos a uma corticoterapia prolongada por qualquer via deve ser mantido sob rigoroso controle médico e devem ser pesados os benefícios da terapêutica com corticosteroides em relação ao possível risco de supressão do crescimento (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

Deve-se tomar cuidado especial com pacientes que precisam fazer a migração de esteroides orais para inalatórios, uma vez que podem permanecer riscos de função adrenal prejudicada durante um tempo considerável. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou de terapia prolongada na maior dose recomendada de corticosteroides inalatórios também podem estar em risco. Estes pacientes podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. A administração de corticosteroide sistêmico adicional pode ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva.

ALENIA 6/200 mcg deve ser administrado com cautela em pacientes com graves transtornos cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), *diabetes mellitus*, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicose.

A administração de doses elevadas de um β 2-agonista pode diminuir o potássio sérico, por induzir a redistribuição de potássio do meio extracelular para o meio intracelular, via estimulação da Na^+/K^+ -ATPase nas células musculares. A importância clínica deste efeito não está estabelecida.

Quadros infecciosos por bactérias resistentes, fungos e vírus além de parasitoses ou mesmo quadros mais específicos como herpes oculares, podem apresentar exacerbação devido ao uso de corticosteroide presente nos componentes da fórmula.

Pacientes portadores de doenças cardiovasculares, incluindo as insuficiências coronarianas, arritmias cardíacas e hipertensão podem apresentar mudanças significantes nos valores das pressões sistólicas e /ou diastólicas, além de mudanças na frequência cardíaca resultantes da utilização do componente formoterol. Nos pacientes com DPOC: existe um risco aumentado de desenvolvimento de pneumonia, sendo assim, uma monitorização destes pacientes se faz necessário.

Os pacientes com *diabetes mellitus* e cetoacidose diabética são potencialmente mais suscetíveis a uma descompensação devido ao uso de corticosteroides mesmo que estes sejam inalatórios.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Até que novos dados estejam disponíveis, o produto da combinação de budesonida/formoterol pode ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe supere o risco potencial para o feto.

Os benefícios potenciais do tratamento com a associação das drogas devem ser analisados levando-se em consideração os riscos potenciais antes da prescrição deste medicamento durante a amamentação.

Pacientes que apresentarem sintomas como tontura ou sintomas semelhantes devem ser orientados a evitar dirigir ou manusear máquinas.

Apesar dos pacientes portadores de intolerância à lactose apresentarem intensidade das manifestações variáveis de acordo com o grau de intolerância, não existe na literatura descrição de casos de intolerância com quantidades mínimas de lactose, como as presentes nas cápsulas de ALENIA.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β_2 .

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazona, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação, ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.

Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepine, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim.

Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:

Medicamento: amiodarona.

Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

. Interação de gravidade moderada:

Alimento: *grapefruit* (toranja)

Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALENIA deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação.

Não deixar o medicamento em locais úmidos como banheiro e lavanderia; nem em locais quentes como dentro do carro, próximo ao fogão nem em exposição solar como por exemplo próximo a janelas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

As cápsulas de ALENIA 6/200 mcg possuem a tampa de coloração rosa escuro e o corpo incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de ALENIA deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular

Doses recomendadas:

Asma brônquica:

Crianças (a partir de 4 anos de idade): inalar de 1 cápsula, uma vez ao dia (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida).

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade): inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida) duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Durante uma piora da asma, a dose, em adultos, pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 4 cápsulas inaladas duas vezes ao dia, totalizando 48 mcg de formoterol e 1600 mcg de budesonida

DPOC:

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 2 inalações duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida)), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária de 4 inalações.

Atenção:

Em cada inalação de ALENIA 6/200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol diidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de ALENIA em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Uma vez que a budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente eliminados por metabolismo hepático, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Modo de usar:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Remova a cápsula do frasco e coloque-a no compartimento interno, na base do inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
4. Feche o inalador.
5. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Solte o botão.
6. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
7. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno dispersando o medicamento. Obs: se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
8. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
9. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Obs.: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

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

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

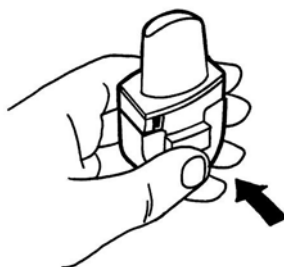


Figura 6



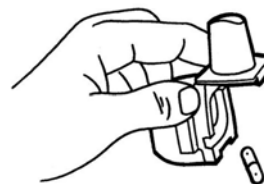
Figura 7



Figura 8



Figura 9



Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

EFEITOS CARDIOVASCULARES:

Reação comum (>1/100 e < 1/10): palpitações, nas taxas iguais ou superiores a 1%, mas inferior a 3%.
Taquiarritmia: foi relatado um aumento mínimo da frequência cardíaca enquanto as pressões arterial sistólica e diastólica mantiveram-se relativamente pouco afetadas durante o tratamento com formoterol em doses terapêuticas.

EFEITOS ENDÓCRINOS/METABÓLICOS:

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): alterações clinicamente significativas na glicemia e/ou potássio sérico com budesonida/formoterol quando usado em doses recomendadas.

A administração de formoterol, com uma dose reduzida de budesonida (100 mcg duas vezes ao dia) foi menos provável de suprimir a taxa de crescimento do que a monoterapia com budesonida 400 mcg duas vezes ao dia em um pequeno estudo envolvendo crianças pré-púberes. Com formoterol, a hipocalcemia (relacionada à dose) e aumento da glicemia foram observados com doses terapêuticas. Tais efeitos também foram relatados com doses únicas de até 1920 mcg budesonida/54 mcg de formoterol. E ainda, alterações clinicamente significativas na glicemia e/ou potássio sérico foram relatadas raramente em ensaios clínicos com budesonida/formoterol quando usado em doses recomendadas.

EFEITOS GASTROINTESTINAIS:

Reação comum (>1/100 e <1/10): diarreia, dispesia, náuseas, dor epigástrica, gastroenterite viral, candidíase oral, gastralgia e vômitos entre 1% e 3% dos pacientes. Desconforto abdominal entre 1,1% e 6,5% dos pacientes.

EFEITOS IMUNOLÓGICOS:

Reação muito comum (>1/10): infecção do trato respiratório superior entre 7,6% e 10,5%.

Reação comum (>1/100 e <1/10): candidíase, infecção do trato respiratório inferior e doença infecciosa do trato urinário entre 1 % e 3% dos pacientes.

EFEITOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS:

Reação comum (>1/100 e <1/10): artralgia, mialgia, espasmo da musculatura esquelética entre 1% e 3% dos pacientes. Dorsalgia entre 1,6% e 3,2% dos pacientes.

EFEITOS NEUROLÓGICOS:

Reação muito comum (>1/10): cefaleia entre 6.5% e 11.3% dos pacientes.

Reação comum (>1/100 e <1/10): tontura, sinusite, dor de cabeça tensional, enxaqueca, tremor.

EFEITOS OFTÁLMICOS:

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): catarata e glaucoma.

EFEITOS RENAIS:

Reação comum (>1/100 e <1/10): doença infecciosa do trato urinário entre 1% e 3% dos pacientes.

EFEITOS RESPIRATÓRIOS:

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite, infecção respiratória superior entre 7,6% e 10,5%.

Reação comum (>1/100 e <1/10): rinite alérgica, bronquite aguda, faringite, rinite, disфонia, gripe, infecção do trato respiratório inferior entre 1% e 3%. Congestão nasal entre 2,5% e 3,2%.

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

A superdosagem do formoterol diidratado provavelmente conduzirá aos efeitos típicos da estimulação excessiva β -adrenérgica, a saber: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, insônia, palpitação, taquicardia, angina pectoris, hipertensão ou hipotensão, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia.

São indicadas a suspensão da medicação, tratamentos sintomático e de suporte. É recomendada monitorização cardíaca. Os casos graves devem ser hospitalizados.

Deve ser avaliado o uso de β -bloqueador cardiosseletivo com extrema cautela, já que o uso desta medicação pode provocar broncoespasmo.

Não é esperada que uma superdose aguda de budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizada cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos similares aos dos glicocorticosteroides sistêmicos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0399

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.

