

FORASEQ[®]

(fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida)

Novartis Biociências SA

Cápsulas com pó para inalação

formoterol 12mcg + budesonida 200 ou 400 mcg

FORASEQ™

fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Cápsula contendo pó seco para inalação.

Tratamento 1: cápsula contendo 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado micronizado para inalação.

Tratamento 2: cápsula contendo 200 ou 400 microgramas de budesonida para inalação.

Foraseq™ - embalagens contendo 60 cápsulas de fumarato de formoterol di-hidratado 12 mcg + 60 cápsulas de budesonida 200 mcg ou 400 mcg acompanhadas ou não de um inalador. E embalagens contendo 20 cápsulas de fumarato de formoterol di-hidratado 12 mcg + 20 cápsulas de budesonida 400 mcg acompanhada de um inalador.

VIA INALATÓRIA**USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Tratamento 1: cada cápsula com pó para inalação contém: 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Excipiente: lactose.

Tratamento 2: cada cápsula com pó para inalação contém: 200 microgramas ou 400 microgramas de budesonida.

Excipiente: lactose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Asma**

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta₂-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e “quando necessário” beta₂-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonista de longa duração.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com corticosteroide é indicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**formoterol**

No homem, tem-se demonstrado que formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.

O formoterol administrado pelo inalador Aerolizer em doses de 12 microgramas e 24 microgramas, duas vezes ao dia, exibiu um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, a qual foi mantida por no mínimo 12 horas e foi acompanhada por uma melhora subjetiva em termos de qualidade de vida, usando-se o “Saint George’s Respiratory Questionnaire”.

budesonida

Quando utilizado como cápsulas para inalação por pacientes que se beneficiam da terapia com corticoide, pode ocasionar o controle da asma geralmente dentro de 10 dias após o início do tratamento. O uso regular da budesonida reduz a inflamação crônica dos pulmões dos asmáticos. Deste modo, budesonida melhora a função pulmonar e os sintomas da asma, reduz a hiper-reatividade brônquica e previne as exacerbações da asma.

Referências Bibliográficas

1. A placebo controlled comparative study of single dose inhaled formoterol and terbutaline in patients suffering from antigen-induced bronchoconstriction. Trial Plan 8A/AA3. Clinical Trial Report, Ciba-Geigy Ltd., October 1988. Volume/page 34/113-147. [F9] (dados em arquivo)
2. Bronchodilator efficacy and tolerability study against histamine-induced bronchoconstriction. Trial Plan D FOR B8. Clinical Trial Report, Ciba-Geigy Ltd., November 1988. Volume/page 34/176-195. [F10] (dados em arquivo)
3. Double-blind, within-patient, multi-centre prevention study of a single inhaled dose of 12 µg formoterol in comparison with 100 µg salbutamol and placebo in patients with exercise-induced bronchoconstriction. Trial Plan BA/EA3. Clinical Trial Report, Ciba-Geigy Ltd., February 1989. Volume/page 34/252-317. [F11] (dados em arquivo) RDC 47/09 + PV 30.08.10 + RDC 71/09 + CDS 31.01.11 2

4. Double-blind trial to compare the protective effect on methacholine-induced bronchoconstriction and tolerability of 12 µg formoterol with 200 mg salbutamol. Trial Plan BA/MB2. Clinical Trial Report, Ciba-Geigy Ltd., December 1988. Volume/page 34/318-345. [F12] (dados em arquivo)
5. Effect of two aerosol formulations of formoterol on airway resistance and histamine - induced broncho constriction in healthy volunteers. A randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. Trial plan A 177. Clinical Trial Report, Human Pharmacology Institute (HPI), CIBA-GEIGY GmbH, July 1989. Volume/page 16/1-53. [F49] (dados em arquivo)
6. Malo J-L et al. Formoterol, a new inhaled beta-2 adrenergic agonist, has a longer blocking effect than albuterol on hyperventilation - induced bronchoconstriction. Amer. Rev. Resp. Dis (USA) 1990; 142: (5) 1147-1152. Volume/page 30/186-192. [F50] (dados em arquivo)
7. Randomized, double-blind, between-patient trial comparing two doses of inhaled formoterol fumarate dry powder (12 and 24 µg b.i.d.) with placebo and ipratropium bromide MDI (40 µg q.i.d.) for 12 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease, in terms of clinical efficacy, tolerability and quality of life. Protocol 056 January 28 2000. [F105] (dados em arquivo)
8. Randomized, between-patient trial comparing two doses of inhaled formoterol fumarate dry powder (12 and 24 µg) with placebo (double-blind) and with oral slow-release theophylline at individual doses based on serum levels (open-label), each administered daily for one year to patients with chronic obstructive pulmonary disease, in terms of clinical efficacy, tolerability and quality of life. Protocol 058 February 4 2000. [F106] (dados em arquivo)
9. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1321-1327. [F113]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

formoterol

Grupo farmacoterapêutico: agonista seletivo beta₂-adrenérgico, código ATC: R03AC13.

budesonida

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos inalatórios para doenças obstrutivas de vias aéreas, inalantes, glicocorticoides, código ATC R03B A02.

Mecanismo de ação e Farmacodinâmica

formoterol

O formoterol é um potente estimulante seletivo beta₂-adrenérgico. Exerce efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (em 1 a 3 minutos), permanecendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e ocorrem apenas ocasionalmente.

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

Estudos in vitro em traqueia de cobaia indicaram que o formoterol racêmico e seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- são adreno-receptores beta₂-agonistas altamente seletivos. O enantiômero (S, S)- foi 800 a 1.000 vezes menos potente que o enantiômero (R, R)- e não afetou a atividade deste no músculo liso da traqueia. Nenhuma base farmacológica para o uso de um dos dois enantiômeros em preferência à mistura racêmica foi demonstrada.

No homem, tem-se demonstrado que formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.

O formoterol administrado pelo inalador Aerolizer[®] em doses de 12 microgramas e 24 microgramas, duas vezes ao dia, exibiu um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, a qual foi mantida por no mínimo 12 horas e foi acompanhada por uma melhora subjetiva na Qualidade de Vida, usando-se o "Saint George's Respiratory Questionnaire".

budesonida

A budesonida é um corticosteroide com ação tópica acentuada, mas praticamente desprovida de ação sistêmica no ser humano. Assim como outros glicocorticoides inalatórios, a budesonida exerce seus efeitos farmacológicos através da interação com os receptores de glicocorticoides intracelulares. A produção dos diferentes tipos de citocinas, quimiocinas, enzimas e moléculas de adesão celular, é inibida. Quando utilizado como pó para inalação por pacientes que se beneficiam da terapia com corticosteroide, pode ocasionar o controle da asma geralmente dentro de 10 dias após o início do tratamento. O uso regular da budesonida reduz a inflamação crônica dos pulmões dos asmáticos. Deste modo, budesonida melhora a função pulmonar e os sintomas da asma, reduz a hiper-reatividade brônquica e previne as exacerbações da asma.

Farmacocinética

O formoterol tem uma dose terapêutica na faixa de 12 a 24 microgramas, duas vezes ao dia. Dados de farmacocinética plasmática do formoterol foram coletados em voluntários sadios após inalação de doses mais altas que as recomendadas e em pacientes com DPOC após inalação de doses terapêuticas. A excreção urinária de formoterol inalterado, utilizada como indicador indireto da exposição sistêmica, correlaciona-se com os dados de disposição do fármaco no plasma. A meia-vida de eliminação calculadas para urina e plasma é similar.

- **Absorção**

formoterol

Após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado por voluntários sadios, formoterol foi rapidamente absorvido para o plasma, atingindo a concentração máxima de 266 pmol/L em 5 min após a inalação. Em pacientes com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia, a média da concentração plasmática de formoterol estendeu-se entre 11,5 e 25,7 pmol/L e 23,3 e 50,3 pmol/L, respectivamente, 10 min, 2 horas e 6 horas após a inalação.

Estudos investigativos da excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- mostrou que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta em proporção à dose inalada (12 a 96 microgramas). Após inalação de 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 63 e 73% (última vs. primeira dose), em pacientes com asma, e entre 19 e 38% em pacientes com DPOC. Isto sugere um acúmulo limitado de formoterol no plasma com doses múltiplas. Não houve acúmulo relativo de um enantiômero em relação ao outro após doses repetidas.

Como relatado para outros fármacos inalados, é provável que a maioria do formoterol administrado pelo inalador seja ingerido e, em seguida, absorvido pelo trato gastrointestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado ³H-marcado foi administrado oralmente a 2 voluntários sadios, pelo menos 65% do fármaco foi absorvido.

budesonida

A quantidade de budesonida depositada nos pulmões é rápida e completamente absorvida. O pico de concentração plasmática é atingido imediatamente após a administração. Após correção da dose depositada na orofaringe, a biodisponibilidade absoluta é de 73%. Apenas 10 a 13% da fração ingerida da dose inalada é biodisponível devido ao metabolismo pré-sistêmico significativo no fígado.

- **Distribuição**

formoterol

A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas foi de 61 a 64%, e a ligação à albumina humana sérica foi 34%. Não há saturação dos sítios de ligação na extensão da concentração alcançada com doses terapêuticas.

budesonida

A ligação de budesonida às proteínas plasmáticas é de 85 a 90% sobre a taxa de concentração de 1 a 100 nmol. A budesonida é extensivamente distribuída nos tecidos. O volume de distribuição de budesonida no estado de equilíbrio é aproximadamente 183 a 301 L. Em experimentos com animais foram observadas altas concentrações no baço e nas glândulas linfáticas, no timo, no córtex da adrenal, nos órgãos reprodutivos e nos brônquios. A budesonida atravessa a barreira placentária em camundongos. A budesonida passa para o leite materno, com a razão de concentração de leite para o plasma de cerca de 0,46. A dose diária estimada para crianças é de 0,3% da dose diária materna e estima-se que a concentração plasmática média em crianças é de 1/600 da concentração observada no plasma materno, mesmo após assumir a biodisponibilidade oral infantil completa.

- **Biotransformação / Metabolismo**

formoterol

O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo a glicuronidação direta a principal via de biotransformação. A O-demetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância, envolvem sulfato conjugação do formoterol e deformilação seguida de sulfato conjugação. Isoenzimas múltiplas catalisam a glicuronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e O-demetilação (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco, apesar da inibição de uma isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

budesonida

A budesonida não é metabolizada nos pulmões. Após a absorção, é metabolizada no fígado, originando vários metabólitos inativos, inclusive 6-beta-hidroxi-budesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona. A principal via de metabolização da budesonida é a via CYP3A4 e pode ser afetada por inibidores ou indutores conhecidos desta enzima (vide “Interações medicamentosas”).

- **Eliminação**

formoterol

Em pacientes asmáticos e com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, duas vezes por dia, aproximadamente 10% e 7% da dose de formoterol inalterado é recuperado na urina, respectivamente. Os enantiômeros (R, R)- e (S, S)- contabilizaram, respectivamente, 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol inalterado, após doses únicas (12 a 120 microgramas) em voluntários saudáveis e após doses únicas e repetidas em pacientes com asma.

O fármaco e seus metabólitos foram completamente eliminados do organismo, sendo aproximadamente dois terços de uma dose oral excretada na urina e um terço nas fezes. O clearance (depuração) renal do formoterol do sangue foi de 150 mL/min.

Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação terminal do formoterol no plasma, após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol, foi 10 horas e as meias-vidas de eliminação terminal dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, como derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

budesonida

Em voluntários humanos que inalaram budesonida marcada radioativamente (através de inaladores dosimetrados - MDI), aproximadamente 32% da dose liberada foi recuperada na urina e 15% da dose foi recuperada nas fezes. Após inalação, a budesonida não foi detectada na urina onde foi detectado 16 alfa-hidroxiprednisolona.

A budesonida tem o clearance (depuração) plasmático alto (84 L/h) após dose intravenosa. A meia-vida de eliminação de budesonida foi aproximadamente 2,8 a 5h.

Populações especiais

Efeitos relacionados ao gênero: após correção do peso corpóreo, a farmacocinética de formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.

Pacientes idosos: a farmacocinética de formoterol e budesonida não foi estudada em idosos.

Crianças:**formoterol**

Em um estudo em crianças entre 5 e 12 anos de idade com asma, nas quais se administrou 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, duas vezes ao dia por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84%, quando comparado a quantidades medidas após a primeira dose. Acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, onde o aumento foi entre 63 e 73% (vide acima). Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.

budesonida

A farmacocinética da budesonida não foi estudada na população pediátrica. No entanto, dados com outros produtos contendo budesonida para inalação sugerem que o peso corporal que normalizou a depuração em crianças acima de 3 anos de idade é aproximadamente 50% maior quando comparado a adultos.

Pacientes com insuficiência hepática/renal: a farmacocinética de formoterol e budesonida não foi estudada em pacientes com doença hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos**- Mutagenicidade****formoterol**

Foram conduzidos testes de mutagenicidade cobrindo uma ampla faixa de parâmetros experimentais com formoterol. Não foi encontrado efeito genotóxico em qualquer dos testes efetuados in vitro ou in vivo.

budesonida

A budesonida não demonstrou ter potencial mutagênico na bateria de testes de mutagenicidade in vitro ou in vivo.

- Carcinogenicidade**formoterol**

Estudos de dois anos de formoterol em ratos e camundongos não indicaram qualquer potencial carcinogênico. Camundongos machos tratados com níveis de dosagem bastante altos demonstraram uma incidência ligeiramente maior de tumor benigno de célula subcapsular adrenal. Entretanto, o mesmo não foi observado em um segundo estudo de alimentação para camundongos, no qual alterações patológicas com altas doses consistiram em um aumento da incidência de ambos os tumores benignos de músculo liso no trato genital das fêmeas e tumores de fígado em ambos os sexos. Tumores de músculo liso são efeitos conhecidos de beta-agonistas quando administrados em altas doses em roedores.

Dois estudos em ratos, com diferentes faixas de dosagem, demonstraram um aumento de leiomiomas mesovarianos. Esses neoplasmas benignos são tipicamente associados, em tratamentos prolongados de ratos, com altas dosagens de fármacos beta₂-adrenérgicos. Um aumento na incidência de cistos ovarianos e células tumorais benignas da teca e da granulosa também foi observado; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas em ovário de ratas, sendo os mesmos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas dosagens estavam de acordo com a incidência do controle histórico da população e não foram observados no ensaio de doses menores. Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa na dose mais baixa do segundo estudo com ratos, dose esta que levou a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dosagem máxima recomendada de formoterol em humanos.

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

budesonida

A budesonida administrada oralmente demonstrou um aumento na incidência de tumor no fígado em ratos machos em doses iniciais de 25 mcg/kg/dia. Estes efeitos também foram observados em um estudo de acompanhamento incluindo outros esteroides (prednisolona e acetato de triancinolona) e são considerados como efeitos de classe, relacionados com a administração de corticosteroides.

- Toxicidade sobre a reprodução formoterol

Testes em animais não demonstraram potencial teratogênico do formoterol. Os efeitos do formoterol sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo em geral foram avaliados em ratos machos e fêmeas sexualmente maduros. Os estudos de reprodução em ratos não revelou prejuízo na fertilidade ou efeitos sobre o desenvolvimento embrionário inicial em doses orais de até 3 mg / kg (aproximadamente 1200 vezes a dose máxima recomendada pó para inalação diária humana com base em mg/m²). Após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

budesonida

A budesonida inalada demonstrou resultar na diminuição de ganho do peso corporal das crias de ratos; no entanto, não houve efeitos teratogênicos reportados. Os efeitos da budesonida administrada por via subcutânea na redução da viabilidade de filhotes e toxicidade materna de budesonida em ratos e seu potencial teratogênico e retardo do crescimento, e morte fetal em coelhos são consistentes com o potencial teratogênico conhecido de glicocorticoides em animais. Não há evidências de que a budesonida tenha qualquer efeito de teratogenicidade e toxicidade reprodutiva em humanos (vide “Gravidez e lactação”). A budesonida administrada por via subcutânea não teve efeitos adversos na fertilidade de ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida ao formoterol, budesonida ou a qualquer outro componente das formulações (vide “Composição”).
- Uso em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

ForaseqTM não é recomendado a crianças com menos de seis anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morte relacionada à asma

O formoterol pertence à classe dos beta₂-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada

A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “Posologia e modo de usar”).

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismos/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide “Reações adversas”).

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta₂-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta₂-agonista de longa duração (LABA).

Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber.

Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide “Reações adversas”). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverão ser feitos durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes

Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide “Interações medicamentosas”).

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta₂-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide “Interações medicamentosas”). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal

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

Efeitos no crescimento

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos a longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou “catch up” após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes

Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide “Interações medicamentosas”.

Pacientes iniciando tratamento com esteroides

Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento com esteroides sistêmicos complementar ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais

Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”). Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide “Reações adversas”). As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar ForaseqTM.

Via de administração incorreta

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas de ForaseqTM ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação Aerolizer[®]. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais

de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente ForaseqTM com o Aerolizer[®] (vide “Posologia e modo de usar”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito ForaseqTM não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando ForaseqTM.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade

- **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

- **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de ForaseqTM em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide “Características Farmacológicas”). As mães em tratamento com ForaseqTM não devem amamentar.

- **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de ForaseqTM na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar dopping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações resultando em um uso concomitante não recomendado

- **Interações que afetam o uso de formoterol**

Bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar os efeitos do formoterol. Portanto, o formoterol não deve ser utilizado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) a menos que existam razões convincentes para seu uso.

Interações a serem consideradas

- **Interações que afetam o uso de formoterol**

O formoterol, com outros beta₂-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, macrolídeos, inibidores de monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos ou qualquer outro fármaco que prolongue o intervalo QTc, pois a ação dos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada por estes agentes. Os fármacos que são conhecidos por prolongar o intervalo QTc têm um risco aumentado de arritmia ventricular (vide “Advertências e precauções”).

A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos não desejados de formoterol.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potencializar o possível efeito hipotossêmico dos beta₂-agonistas (vide “Advertências e precauções”).

Existe um risco elevado de arritmias em pacientes recebendo concomitantemente anestesia com hidrocarbonos halogenados.

- **Interações que afetam o uso de budesonida**

A principal via metabólica da budesonida é via citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante de inibidores conhecidos da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina), pode inibir o metabolismo e aumentar a exposição sistêmica à budesonida. Se estes produtos forem administrados concomitantemente, a função adreno-cortical deve ser monitorada e a dose de budesonida ajustada de acordo com a resposta (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”). A administração concomitante de potentes indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) pode aumentar o metabolismo e diminuir a exposição sistêmica à budesonida (vide “Características farmacológicas”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar ForaseqTM em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

formoterol – as cápsulas formoterol são transparentes.

budesonida – as cápsulas de budesonida tem a tampa rosa opaca e o corpo transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Forma de administração

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de seis anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerolizer[®] disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerolizer[®], de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue nas áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser removidas do blíster apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de ForaseqTM com o inalador

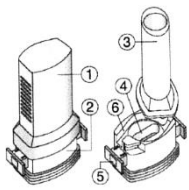
Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de ForaseqTM com o inalador Aerolizer[®].

As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas **somente com o inalador** fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de formoterol e budesonida.

Retire as cápsulas do blister apenas no momento da utilização. Verifique se seus dedos estão totalmente secos para que a cápsula não molhe.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

O inalador é composto pelas seguintes partes:



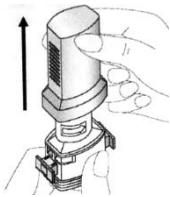
1. uma tampa azul para proteger o bocal da base;
2. a base que permite uma liberação adequada do medicamento da cápsula;

A base consiste em:

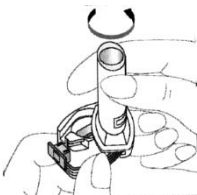
3. bocal;
4. compartimento para a cápsula;
5. botões com “asas” laterais projetadas e pinos em cada lado;
6. um canal de passagem do ar.

Instruções para o uso correto:

- 1) Retire a tampa do inalador.



- 2) Abra o compartimento da cápsula, segurando firmemente a base do inalador e girando o bocal na direção indicada pela seta.

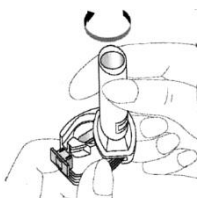


- 3) Assegure que seus dedos estejam completamente secos. Retire uma cápsula de formoterol (Tratamento 1) do blister apenas imediatamente antes do seu uso e coloque-a no fundo do compartimento da cápsula.

Não coloque a cápsula no bocal!



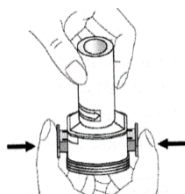
- 4) Feche o compartimento da cápsula, voltando o bocal até que você escute um “click”.



5) Para liberar o pó da cápsula:

- Segure o inalador Aerolizer® na posição vertical com o bocal para cima;
- Pressione firme e simultaneamente os botões azuis para romper a cápsula. Em seguida, solte os botões. Faça isso apenas uma vez.

Obs.: Neste passo, a cápsula pode partir-se em pequenos fragmentos de gelatina que podem atingir sua boca ou a garganta. No entanto, a gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Não perfure a cápsula mais de uma vez. Se os botões travarem, puxe-os de volta a sua posição inicial com ajuda das “asas” laterais.



6) Expire (solte todo o ar do seu pulmão) o máximo possível.



7) Para inalar seu medicamento profundamente para suas vias aéreas:

- Coloque o bocal do inalador na boca e incline levemente sua cabeça para trás;
- Feche firmemente os lábios ao redor dele;
- Inspire, pela boca, de maneira rápida, constantemente, e o mais profundamente possível.

Obs.: Você deve ouvir um som de vibração, como se a cápsula girasse no espaço superior ao compartimento da cápsula. Se não ouvir esse ruído, abra o compartimento da cápsula e verifique se a cápsula está solta. Caso a cápsula esteja presa, bata levemente no fundo do inalador e, em seguida, repita o passo 7.

NÃO TENHA SOLTAR A CÁPSULA apertando repetidamente os botões.



8) Após inspirar através do inalador Aerolizer®, segure sua respiração pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir; enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida, expire pelo nariz. Você sentirá um sabor doce da lactose em sua boca. Você pode sentir um pouco da medicação no fundo da sua garganta. Isto é normal. Abra o compartimento da cápsula e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Se ainda restar medicação, repita os passos de 6 a 8.

Obs.: Caso seu médico tenha recomendado o uso de 2 cápsulas (24 microgramas) de **formoterol** (Tratamento 1), repita os passos de 3 a 8. **NUNCA COLOQUE DUAS CÁPSULAS NO INALADOR AO MESMO TEMPO.**

9) Aguarde pelo menos 1 minuto.

10) Repita os passos de 3 a 8, agora utilizando 1 cápsula de **budesonida** (Tratamento 2).

Obs.: Caso seu médico tenha recomendado o uso de 2 cápsulas de **budesonida** (Tratamento 2), repita o passo 10. **NUNCA COLOQUE DUAS CÁPSULAS NO INALADOR AO MESMO TEMPO.**

11) Após o uso do ForaseqTM enxágue bem sua boca com água, sem engolir. Após o uso de todo o pó, abra o compartimento da cápsula (vide passo 2). Remova a cápsula vazia e utilize um pano seco ou uma escova macia para remover qualquer pó que por ventura restou.

Obs.: **NÃO** utilize água para limpar o inalador.



12) Feche o bocal e recoloque a tampa.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades

1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona os botões azuis (passo 5), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto por:

- Pressionando os botões azuis uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original (blister) antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se os botões azuis ficarem presos?

Com cuidado, puxe os botões azuis de volta para sua posição inicial, com a ajuda das “asas”.

5. Como posso saber que eu realmente tenha tomado a dose?

- Você vai ouvir um zumbido quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Por quanto tempo o inalador pode ser utilizado: a dose exata liberada de medicamento pelo inalador foi estudada para o uso de até 360 cápsulas. Você precisará de um novo inalador após o uso de 360 cápsulas com o seu inalador atual para garantir a dose correta do medicamento.

Portanto, após o uso de 2 embalagens de ForaseqTM Refil de 60 cápsulas por medicamento, você precisará adquirir uma embalagem de ForaseqTM contendo um inalador.

Você não deve usar o inalador após tê-lo usado com 360 cápsulas, mesmo que aparentemente esteja funcionando, porque você pode não receber a dose correta do medicamento.

Se você utiliza um total de 4 cápsulas por dia, 360 cápsulas serão consumidas em 90 dias (aproximadamente 3 meses).

Posologia para Asma

- **Adultos**

formoterol

Para manutenção regular da terapia, inalação de 1 a 2 cápsulas (equivalente a 12 a 24 microgramas de formoterol), duas vezes ao dia. O formoterol deve ser utilizado apenas em adição a um corticosteroide inalatório (por ex.: budesonida).

A dose máxima de manutenção recomendada é de 48 microgramas/dia.

Se necessário, um adicional de 1 a 2 cápsulas por dia, pode ser usado para o alívio de sintomas comuns desde que a máxima dose diária recomendada de 48 microgramas/dia não seja excedida. Entretanto, se a necessidade de dose adicional for mais do que ocasional (por ex.: em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deve ser feita e a terapia reavaliada, já que isso pode indicar uma piora da condição subjacente. O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da crise de asma. No caso de uma crise de asma, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado (vide “Advertências e precauções”).

budesonida

A menor dose em uma única cápsula é de 200 mcg. Se uma única dose com menos de 200 mcg for necessária, este medicamento não pode ser utilizado.

O tratamento de adultos com asma leve pode ser iniciado com a dose mínima efetiva de 200 mcg uma vez ao dia. A dose usual de manutenção é de 1 a 2 cápsulas de (200 a 400 microgramas), duas vezes ao dia (equivalente a 400 a 800 microgramas diários).

A dosagem pode ser aumentada para até 1.600 microgramas diários em 2 a 4 administrações durante as exacerbações da asma, quando o paciente for transferido da terapia com corticosteroide oral para terapia com budesonida inalatória, ou quando a dosagem da terapia de corticosteroide oral for reduzida.

A dose deverá ser ajustada individualmente à menor dose requerida para a manutenção da terapia. A budesonida deverá ser tomada regularmente todos os dias. A dose deverá ser reajustada individualmente quando o paciente trocar de inalador. A fim de reduzir os riscos de uma possível infecção por *Candida*, é recomendado enxaguar bem a boca com água, sem engolir, após cada administração (vide “Reações adversas” e “Advertências e precauções”). Enxaguar a boca também pode ajudar a prevenir irritação na garganta e possivelmente reduzir os riscos de efeitos sistêmicos.

A cápsula de budesonida deve ser inalada pelo menos 1 minuto após a inalação da cápsula de formoterol.

- **Pacientes pediátricos (acima de 6 anos)**

formoterol

Para manutenção regular da terapia, inalação de 1 cápsula (12 microgramas), duas vezes ao dia. O formoterol deve ser utilizado apenas em adição a um corticosteroide inalatório (por ex.: budesonida).

A dose máxima recomendada é de 24 microgramas por dia.

O formoterol não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos de uma crise de asma. No momento de uma crise aguda, um beta₂-agonista de curta duração deve ser usado (vide “Advertências e precauções”).

budesonida

Devido à ausência de experiência clínica em crianças abaixo de 6 anos de idade, a budesonida não deve ser utilizada nesta faixa etária.

O tratamento de crianças com asma leve pode ser iniciado com 200 mcg uma vez ao dia.

A dose usual de manutenção é de 200 microgramas, duas vezes ao dia (equivalente a 400 microgramas diários). A dose máxima diária é de 800 microgramas. A budesonida deve ser utilizada sob a supervisão de adultos. O uso do inalador Aerolizer[®] deverá depender da capacidade da criança de manusear o inalador corretamente.

A cápsula de budesonida deve ser inalada pelo menos 1 minuto após a inalação da cápsula de formoterol.

Posologia para DPOC

formoterol

Para manutenção regular da terapia, inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 microgramas), duas vezes ao dia.

A dose máxima recomendada é de 48 microgramas por dia.

budesonida

A dose usual de manutenção é de 200 a 400 microgramas, duas vezes ao dia (equivalente a 400 a 800 microgramas diários).

A dosagem pode ser aumentada para até 1.600 microgramas diários em 2 a 4 administrações, se necessário ou quando o paciente for transferido de terapia com corticosteroide oral para terapia de inalação com budesonida ou quando a dose da terapia com corticosteroide oral for reduzida.

A dose deverá ser ajustada individualmente à menor dose requerida para a manutenção da terapia. A budesonida deverá ser tomada regularmente todos os dias. A dose deverá ser reajustada individualmente quando um paciente transferir de um inalador para outro. A fim de reduzir os riscos de uma possível infecção por *cândida*, é recomendado enxaguar bem a boca com água, sem engolir, após cada administração (vide “Reações adversas” e “Advertências e precauções”). Enxaguar a boca também pode ajudar a prevenir irritação na garganta e possivelmente reduzir os riscos de efeitos sistêmicos.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

- Insuficiência hepática

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, rash)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrointestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 **Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado**

Distúrbios do metabolismo e nutrição Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos Angina pectoris, arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos Rash
Laboratoriais Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

budesonida

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é

baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados.

Tabela 3 Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticism, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares	
Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, rash, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos	
Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).	
Distúrbios do sistema imunológico	
Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)	

Em literaturas publicadas, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

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

10. SUPERDOSE

Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

MS – 1.0068.0156

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ:56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

budesonida:

Fabricado por: Pharmachemie B.V., Haarlem, Holanda

fumarato de formoterol di-hidratado:

Fabricado por:. Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Embalado por: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Espanha

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 06.12.2012
2012-PSB/GLC-0570-s
VPS2



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/10/2013	0904005136	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS1	- 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 20 + 400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 20 + INALADOR - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 200 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 200 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 + INALADOR - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 + INALADOR
01/04/2014		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS2	- 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 20 + 400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 20 + INALADOR - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 200 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 200 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 + INALADOR - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL

FORASEQ[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida) / Cápsulas com pó para inalação / formoterol 12mcg + budesonida 200 ou 400 mcg

									PLAS x 60 - 12 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL/AL x 60 + 400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT BL AL PLAS x 60 + INALADOR
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---