



Anexo A

FOSTAIR® dipropionato de beclometasona 100 mcg/dose fumarato de formoterol 6 mcg/dose

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Solução Aerossol + Pó para Inalação

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



FOSTAIR®

dipropionato de beclometasona
fumarato de formoterol

APRESENTAÇÕES:

FOSTAIR® (aerossol): solução pressurizada para inalação (aerossol). Aerossol dosimetrado contendo 120 doses (jatos), acompanhado de bocal (dispositivo para aplicação oral em forma de L). Cada dose (jato) contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol.

FOSTAIR® DPI: pó para inalação. Embalagem contendo um dispositivo NEXT® DPI, com 120 doses. Cada dose contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol.

USO INALATÓRIO (Oral)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada dose (jato) de **FOSTAIR® (aerossol)** contém:

dipropionato de beclometasona.....	100 mcg
fumarato de formoterol.....	6 mcg
Excipiente qsp.....	1 dose

Excipientes: ácido clorídrico, álcool etílico e norflurano (HFA-134a).

O produto não contém substâncias prejudiciais para a camada de ozônio.

Cada dose de **FOSTAIR® DPI** contém:

dipropionato de beclometasona.....	100 mcg
fumarato de formoterol.....	6 mcg
Excipiente qsp.....	1 dose

Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



FOSTAIR® (aerossol e DPI) é indicado no tratamento regular da asma, no qual o uso de uma combinação fixa (broncodilatador de longa ação β-2-agonista e corticosteroide inalado) é considerado adequado:

- pacientes não controlados adequadamente através de inalação de corticosteroides e agonistas β-2 de ação rápida, quando necessário, ou
- pacientes controlados adequadamente com inalação de corticosteroides e agonista β-2 de ação prolongada.

FOSTAIR® (aerossol e DPI) não é indicado para o tratamento inicial da asma.

FOSTAIR® (aerossol) é utilizado como um tratamento de manutenção regular e em resposta aos sintomas da asma, quando necessário. Não há dados clínicos relevantes para o uso **FOSTAIR® DPI** no tratamento de ataques agudos de asma.

FOSTAIR® (aerossol) está também indicado no tratamento regular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave, com sintomas frequentes e história de exacerbações, apesar de tratamento com broncodilatadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Dados de Segurança Pré Clínica:

A toxicidade observada em estudos com animais com dipropionato de beclometasona e formoterol, administrados em combinação ou separadamente, foram decorrentes de efeitos associados à atividade farmacológica aumentada. Eles estão relacionados à atividade imunossupressora de dipropionato de beclometasona e aos efeitos cardiovasculares conhecidos do formoterol, evidentes principalmente em cães. Não foram observadas elevações da toxicidade ou ocorrência de achados inesperados.

Estudos da reprodução de ratos (0,2; 2,0 e 20 mg/kg/dia) apresentaram efeitos dependentes da dose. Não foram observados efeitos na fertilidade de machos, ao passo que o NOAEL (maior nível em que não se observou efeito adverso) em fêmeas e no desenvolvimento fetal foi de 2 mg/kg/dia. Em doses mais altas (20 mg/kg/dia), **FOSTAIR®** induziu dificuldades no parto e sinais de toxicidade materna (taxa de implantação reduzida, peso reduzido da placenta) e fetal (distúrbios da ossificação, peso reduzido). Sabe-se que a administração de corticosteroides em doses altas a animais prenhes pode causar anormalidades no desenvolvimento fetal incluindo fissura palatal e retardo do crescimento intra-uterino. A ação tocolítica de agentes simpatomiméticos β-2 pode influenciar o parto.

Dados não clínicos dos componentes individuais de **FOSTAIR®** não mostraram perigo para humanos, baseado nos estudos convencionais de segurança farmacológica e de CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



toxicidade de dose repetida. O perfil de toxicidade da combinação refletiu os de toxicidade dos componentes separados sem aumento na toxicidade ou de achados inesperados.

Estudos sobre a reprodução de ratos mostrou efeitos dependentes de dose. A presença de altas doses de dipropionato de beclometasona foi associada com a redução na fertilidade das fêmeas, diminuição no número de implantações e toxicidade embriofetal. Sabe-se que altas doses de corticosteroides em animais prenhos causam anormalidades no desenvolvimento fetal incluindo fenda palatal e crescimento intrauterino diminuído, e é provável que os efeitos observados com o uso da combinação dipropionato de beclometasona/formoterol sejam em função do dipropionato de beclometasona. Estes efeitos foram observados apenas com exposição sistêmica elevada ao metabólito ativo B-17-MP (beclometasona 17-monopropionato), mais de 200 vezes dos níveis séricos esperados em pacientes. Além disso, aumento na duração da gestação e do parto, atribuído ao efeito tocolítico do β -2-simpatomimético foi visto em estudos com animais. Estes efeitos foram observados quando o nível sérico materno de formoterol era menor que o nível esperado em pacientes tratados com **FOSTAIR®**.

Não foram realizados estudos de oncogenicidade com **FOSTAIR®**. Contudo, não foi evidenciado potencial de mutagenicidade com a combinação, e os dados relatados por indivíduos não sugerem qualquer risco potencial de oncogenicidade em homens.

2.2. Resultados de Eficácia

FOSTAIR® (aerossol): Eficácia clínica pata a terapia de manutenção:

A eficácia da combinação fixa de beclometasona e formoterol (BDP/F - **FOSTAIR®**) foi avaliada em um estudo randomizado, controlado, durante 3 meses, em pacientes com asma moderada que permaneciam sintomáticos apesar de receberem baixa dose de corticoide inalatório, até 500 mcg/dia de beclometasona (BDP) ou equivalente. **FOSTAIR®** foi aplicado, por inalação, duas vezes ao dia, provando ser mais eficaz na melhora da função pulmonar que uma dose dupla equipotente de BDP não extrafina. (Dhillon e Keating 2006; Bonnet-Gonod et al 2006a) Uma segunda investigação foi realizada em pacientes com asma mais severa, caracterizada por sintomas recorrentes e insuficiência respiratória, apesar do tratamento com até 1000 mcg/dia de BDP ou equivalente. Nesse contexto, BDP/formoterol, administrado 2 vezes ao dia durante seis meses, mostrou uma melhoria no pico do fluxo expiratório (PFE) e volume expiratório forçado (FEV1), comparável com a de um regime equipotente, não extrafino, de aplicação de beclometasona e formoterol administrado através de dispositivos separados, e provou ser mais eficaz do que 1000 mcg/dia de beclometasona não extrafina. Além disso, a combinação fixa de

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



beclometasona/formoterol foi superior a monoterapia com beclometasona e formoterol inalados separadamente ou com a monoterapia utilizando-se beclometasona apenas, em termos percentuais de medidas necessárias para o controle clínico da asma, sugerindo que os pacientes que recebem a combinação extrafina de beclometasona e formoterol (**FOSTAIR®**) podem apresentar benefícios adicionais que são estendidos a melhora da função pulmonar. O percentual de pacientes com exacerbações de asma que requerem esteroides por via oral (percentagem referida como pacientes com exacerbações graves) foi menor no grupo tratado com a combinação fixa de beclometasona e formoterol (6,0%) do que aqueles que recebem beclometasona e formoterol separadamente (12,1%) ou beclometasona isoladamente (14,1%). A medida dos níveis de cortisol sérico na semana 24 foi significativamente maior no grupo que recebeu a combinação fixa de beclometasona e formoterol em relação aos valores basais, enquanto que nenhuma alteração foi observada nos outros dois grupos, sugerindo que a combinação do **FOSTAIR®** produziu uma menor inibição do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal comparado com os outros tratamentos. Estes resultados estão de acordo com a baixa ingestão de esteroides, que caracteriza a formulação do **FOSTAIR®**. Finalmente, nenhuma anormalidade clinicamente significativa foi observada em relação ao potássio sérico e glicose. (Dhillon e Keating 2006; Bonnet-Gonod et al 2006b).^{1,2,3}

Em dois estudos clínicos “head-to-head” (comparação direta), foram avaliadas a eficácia e tolerabilidade da beclometasona e formoterol (BDP/F (**FOSTAIR®**)) vs budesonida/ formoterol (BUD/F) e propionato de fluticasona/salmeterol (FP/S). Os dois estudos partilharam um desenho de estudo semelhante. O critério de inclusão dos pacientes no estudo foram sintomas da asma e função pulmonar (VEF1) < 80% do previsto, apesar de receberem até 1000 mcg / dia BDP ou equivalente. No primeiro estudo, (Papi et al 2007a), os pacientes que receberam 2 inalações duas vezes ao dia de **FOSTAIR®** apresentaram melhora na função pulmonar, medida pela avaliação do (PEF), antes da administração do medicamento pela manhã, que era comparável com a de um regime equipotentes de 2 aplicações duas vezes ao dia de BUD/F 200/6 mcg. Notadamente, quando a velocidade de broncodilatação que foi avaliada como a mudança no VEF1 nos primeiros 60 min após a dose de manhã, no primeiro e no último dia do tratamento, **FOSTAIR®** (BDP / F) demonstrou um início de ação equivalente à dos BUD/F. Ambos os tratamentos foram igualmente eficazes na melhora dos sintomas da asma e aumento da percentagem de dias sem o uso de medicação de resgate. No segundo ensaio (Papi et al 2007b), BDP/F foi comparada com propionato de fluticosana / salmeterol (FP/S) 125/25 mcg, os dois administrados em 2 doses 2 vezes ao dia. BDP/F mostraram melhora no PFE e VEF1 comparável aos efeitos da PF/S quando a função pulmonar foi medida na pré-dose. O início da broncodilatação, avaliada como uma mudança no VEF1 nos primeiros 60 minutos após a dose de manhã, no primeiro e no último dia de tratamento, foi显著mente mais rápida com o **FOSTAIR®** (BDP

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



/ F) do que com FP / S, devido principalmente às propriedades farmacodinâmicas do formoterol.^{4,5}

FOSTAIR® (aerossol): eficácia Clínica para a terapia de manutenção e alívio:

Em um estudo paralelo de 48 semanas envolvendo 1701 pacientes com asma, a eficácia de FOSTAIR® administrado como terapia de manutenção (1 dose, duas vezes ao dia) e alívio (até um total de 8 puffs ao dia) foi comparada ao FOSTAIR® administrado como terapia de manutenção (1 dose, duas vezes ao dia) mais salbutamol quando necessário em pacientes adultos com asma moderada ou severa não controlada e >80% dos pacientes utilizando beta2-agonistas de longa ação ao início do estudo. O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de FOSTAIR® utilizado como manutenção e alívio em termos de tempo para a primeira exacerbação severa da asma. O resultado confirmou que FOSTAIR® utilizado como terapia de manutenção e alívio prolongou significativamente o tempo para a primeira exacerbação severa quando comparado com FOSTAIR® administrado como manutenção mais salbutamol quando necessário ($p < 0,001$ para ambos população ITT e PP)e reduziu o risco de ocorrer uma exacerbação severa da asma em 36% (IC: 18% - 51%) versus salbutamol quando necessário. Exacerbações que requerem corticoesteróides orais e hospitalizações ou visitas ao serviço de emergência foram significativamente menores no grupo utilizando FOSTAIR® como terapia de manutenção e alívio. Pacientes utilizando FOSTAIR® como terapia de manutenção e alívio alcançaram uma melhora significativa no controle da asma.

CT07 Resultados Secundários:

	FOSTAIR® + FOSTAIR® quando necessário (825 pacientes)		FOSTAIR® + salbutamol quando necessário (849 pacientes)		% redução de eventos/pacientes-ano
	Eventos	Eventos/paciente - ano	Eventos	Eventos/paciente - ano	
Exacerbações severas da asma	130	0,176	196	0,267	34%
Uso de corticosteroides sistêmicos para tratamento da asma	125	0,169	190	0,259	34%
Hospitalização	67	0,09	99	0,135	33%

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



ou visita ao serviço de emergência devido à asma					
--	--	--	--	--	--

P<0,001 FOSTAIR® + FOSTAIR® quando necessário versus FOSTAIR® + salbutamol quando necessário.⁶

Em outro estudo clínico, uma dose simples de FOSTAIR®100/6 mcg provocou um efeito broncodilatador acelerado e um alívio rápido dos sintomas de dispneia similar ao do salbutamol 200 mcg/dose em pacientes asmáticos quando desafio com metacolina é utilizado para induzir a broncoconstricção.⁷

FOSTAIR® (aerosol): Avaliar o efeito da beclometasona + formoterol versus budesonida + formoterol (não inferioridade) e em comparação com o formoterol (superioridade), em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave estável (DPOC): Um estudo duplo-cego, double-dummy, randomizado, controlado com ativo, de grupos paralelos foi realizado em pacientes com DPOC de severa intensidade, durante 48 semanas. Após 4 semanas de run-in com o ipratrópico + salbutamol (40/200 mcg, três vezes ao dia), os pacientes foram randomizados para receber beclometasona + formoterol (200/12 mcg em inalador pressurizados dosimetrados), budesonida + formoterol (400/12 mg com inalador de pó seco) ou formoterol (12 mg inalador de pó seco), administrados duas vezes ao dia, durante 48 semanas. Co-variáveis de eficácia primária foi a mudança dos valores basais do FEV1 após 48 semanas de tratamento e a taxa média das exacerbações da DPOC. Resultados: Dos 718 pacientes randomizados, 703 (232 beclometasona + formoterol, 238 com budesonida + formoterol e 233 com formoterol) foram avaliados na análise ITT. Melhora na pré-dose do VEF1 matinal foi de 0,077 L, 0,080 L e 0,026 L com beclometasona / formoterol, budesonida / formoterol e formoterol, respectivamente (LS médio do modelo ANCOVA). Beclometasona / formoterol não foi inferior ao de budesonida / formoterol (95% IC da diferença 0,052, 0,048) e superior com o formoterol ($p = 0,046$). A taxa geral de exacerbações de COPD / paciente / ano foi semelhantes e não significativamente estatisticamente diferente entre os tratamentos (beclometasona / formoterol 0,414, budesonida / formoterol 0,423 e formoterol 0,431). Qualidade de vida e sintomas da DPOC melhoraram em todos os grupos e uso de medicação de emergência diminuiu. Perfis de segurança foram como esperado e os tratamentos, bem tolerado. Conclusões: Beclometasona / formoterol (400/24 mcg) durante 48 semanas, melhorou a função pulmonar, reduziu os sintomas em comparação com o formoterol, foi seguro e bem tolerado em pacientes com DPOC estável grave.⁸

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



FOSTAIR® DPI

A eficácia dos dois componentes de **FOSTAIR® DPI** para inalação foi avaliada em dois estudos separados em comparação com 100 microgramas/6 microgramas solução inalatória pressurizada em pacientes sintomáticos com asma moderada a grave.

No primeiro estudo, o objetivo inicial era avaliar a eficácia do componente corticoide inalatório sobre a broncodilatação (FEV1 pré-dose). Uma melhora clínica significativa na pré-dose FEV1 foi observada em 696 pacientes sintomáticos com asma moderada a grave ao final do terceiro mês de tratamento, em comparação com os valores basais, com uma inalação duas vezes ao dia ou com duas inalações, duas vezes ao dia para ambas as formulações. Foi observado um aumento médio de pelo menos 250 mL. Não há diferenças clínicas relevantes na FEV1 pré-dose entre **FOSTAIR® DPI** para inalação e a solução inalatória pressurizada em ambas as dosagens. Medidas de controle da asma como sintomas da asma matinais e noturnos e porcentagem de dias sem sintomas melhoraram significativamente do basal para o final do tratamento, particularmente para as duas maiores doses de ambas as formulações. Nenhuma diferença foi encontrada entre as duas formulações em ambas as dosagens.⁹

Em um segundo estudo, o objetivo primário era avaliar a eficácia do agonista β-2 adrenérgico de longa ação, componente do **FOSTAIR® DPI**. Neste estudo, o início de ação broncodilatadora e até 12 horas após a administração de doses únicas foi mensurada através de avaliações espirométricas de FEV1 (FEV1 AUC de pelo menos 80% da duração de ação do formoterol). Em comparação ao placebo, **FOSTAIR® DPI** uma inalação e quatro inalações de ambos os ativos melhora significativamente o FEV1 AUC₀₋₁₂. Ambas as doses de **FOSTAIR® DPI** para inalação foram não inferiores a dose correspondente da formulação solução inalatória pressurizada. Uma dose resposta estatisticamente significativa foi encontrada com ambas as formulações entre a menor e a maior dose.¹⁰

Outro estudo aberto, realizado com placebo, foi conduzido a fim de verificar se o fluxo inspiratório que pode ser gerado através do dispositivo NEXT® DPI não é influenciado pela idade do paciente, doença e severidade da doença e, portanto, a ativação e a biodisponibilidade do fármaco a partir do aparelho podem ser atingidas por todos os pacientes. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes capazes de ativar o dispositivo de acordo com a faixa etária e com o estágio da doença. Oitenta e nove pacientes, na faixa etária de 5-84 anos, incluindo asmáticos moderados a graves (FEV1 > 60% e ≤ 60% previsível, respectivamente), e pacientes com DPOC moderada e grave (FEV1 ≥ 50% e < 50% previsível, respectivamente) participaram do estudo clínico. Todos os pacientes independentemente da idade, doença, ou severidade da doença,

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



foram capazes de gerar um fluxo inspiratório suficiente para ativar o dispositivo NEXT® DPI.¹¹

Referências Bibliográficas :

- 1) Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Ballabio M, et al. 2006a. Superior efficacy of a low daily dose of a new fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI compared to increased daily dose of BDP in moderate persistent asthma: a 3 month clinical study (abstract). Eur Respir J, 28(Suppl 50):P1237.
- 2) Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Hofman T, et al. 2006b. Beclomethasone dipropionate/formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma (abstract). Eur Respir J, 28(Suppl 50):P1230.
- 3) Dhillon S, Keating GM 2006. Beclomethasone dipropionate/formoterol: in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. Drugs, 66:1475–83.³
- 4) Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, et al. 2007a. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. Eur Respir J, 29:682–9.
- 5) Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, et al. 2007b. Beclomethasone/formoterol versus fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. Allergy, 62:1182–8.
- 6) Clinical Study Report CCD-0804-CSR-0042, final version, date 28 July 2011: A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER® for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER® for maintenance + salbutamol as reliever in asthmatics ≥ 18 years of age.
- 7) Singh D, Corradi M, Bindi E, Baronio R, Petruzzelli S, Paggiaro P. Relief of methacholine-induced bronchospasm with extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol in comparison with salbutamol in asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2012 Oct;25(5):392-8. Epub 2012 Jul 25.
- 8) Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, Varoli G, Papi A, Brusasco V. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. Respir Med. 2010 Dec;104(12):1858-68.
- 9) Clinical Study Report n° CCD-0705-CSR-0027, version 01, date 16 July 2010: A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation inhalation powder, administered via the NEXT DPI Inhaler, versus

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged ≥ 12 years under treatment with inhaled corticosteroids.

- 10) Clinical study report no. CCD-0809-CSR-0015, version 02, date 23 July 2010:
A phase II, multinational, multicentre, double blind, double dummy, randomised, 5-way crossover, placebo and active controlled clinical study to test the non-inferiority of a single dose of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg dry powder) via NEXT DPI® 1 or 4 inhalations versus CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) pMDI with HFA-134a propellant 1 or 4 puffs on FEV1 AUC0-12h in partly controlled adult asthmatic patients.
- 11) Clinical Study Report nº CCD-0805-CSR-0016, version 01, date 16/09/2010: An open label, placebo study to verify in asthmatic and COPD patients aged ≥ 5 years and ≥ 40 years respectively that the inspiratory flow required for the drug delivery from the NEXT DPI® device is not influenced by patient's age and disease.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismos de Ação e Efeitos Farmacodinâmicos:

FOSTAIR® contém dipropionato de beclometasona e formoterol, na forma de aerossol (solução pressurizada contendo o gás HFA) ou na forma de pó para inalação (**FOSTAIR® DPI**), liberando partículas extrafinas com uma média de diâmetro aerodinâmico de massa de 1.4-1.5 micrômetros e uma deposição pulmonar alta e homogênea. As partículas extrafinas de **FOSTAIR® DPI** são em média muito menores que as partículas de formulações não extrafinas.

Um estudo de deposição do fármaco marcado com radioisótopos, em adultos asmáticos, mostrou que a maioria do fármaco (55% da dose emitida) se depositou nos pulmões e uma quantidade limitada (43% da dose emitida) teve deposição extratorácica. Estas características de liberação permitem uma baixa dose de corticosteroide com melhores efeitos farmacodinâmicos, os quais mostraram ser equivalentes a uma dose correspondente de solução pressurizada para inalação.

Os mecanismos de ação das duas substâncias são discutidos a seguir.

O dipropionato de beclometasona, administrado por inalação e em doses recomendadas, apresenta ação anti-inflamatória, resultando em redução dos sintomas e exacerbações da

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



asma, com menos efeitos adversos do que quando corticosteroides são administrados por via sistêmica.

Formoterol é um agonista β -2-adrenérgico seletivo que produz relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador surge rapidamente, em 1-3 minutos após a inalação, e dura 12 horas após uma única administração.

Propriedades Farmacocinéticas:

A exposição sistêmica aos princípios ativos dipropionato de beclometasona e formoterol na combinação fixa do **FOSTAIR®** foi comparada à exposição sistêmica dos componentes isolados, em estudo clínico.

Para o dipropionato de beclometasona, a AUC do seu principal metabólito ativo Beclometasona 17-monopropionato (B-17-MP) e sua concentração plasmática máxima foram inferiores após a administração da combinação fixa, porém, a taxa de absorção foi mais rápida em comparação à administração de beclometasona isolada.

Para o formoterol, a concentração plasmática máxima foi semelhante após a administração da combinação fixa ou dos componentes isolados e a exposição sistêmica foi ligeiramente superior após administração de **FOSTAIR®**.

Não houve evidência de interações farmacocinética ou farmacodinâmica entre dipropionato de beclometasona e formoterol.

Em um estudo realizado em voluntários sadios, o uso de **FOSTAIR®** aerossol com o espaçador Aerochamber Plus aumentou a deposição de dipropionato de beclometasona e formoterol no pulmão sem aumentar a exposição sistêmica total em comparação ao uso do dispositivo de aplicação padrão (bocal em L).

Dipropionato de beclometasona

O dipropionato de beclometasona é uma pró-droga com fraca afinidade de ligação com o receptor de glicocorticoide que é hidrolisado via enzimas esterase para um metabólito ativo que é a beclometasona-17-monopropionato (B-17-MP), o qual tem uma atividade anti-inflamatória tópica mais potente se comparado à pró-droga (dipropionato de beclometasona).

Absorção e distribuição:

O dipropionato de beclometasona inalado é rapidamente absorvido pelos pulmões; antes da absorção há uma vasta conversão de dipropionato de beclometasona em seu metabólito ativo B-17-MP.

A biodisponibilidade do dipropionato de beclometasona deglutido é insignificante, mas a conversão pré-sistêmica para B-17-MP resulta em 41% de absorção como B-17-MP. Há um aumento aproximadamente linear na exposição sistêmica com o aumento da

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



dose inalada. A biodisponibilidade absoluta após a inalação é de aproximadamente 2% e 62% da dose nominal para o dipropionato de beclometasona inalterado e B-17-MP, respectivamente. Após a administração intravenosa, a disposição de dipropionato de beclometasona e B-17-MP se caracteriza por alta depuração plasmática (150 e 120L/h respectivamente), com pequeno volume de distribuição em estado de equilíbrio para dipropionato de beclometasona (20L) e ampla distribuição tecidual para B-17-MP (424L). A disposição metabólica do dipropionato de beclometasona resulta principalmente em seu metabólito ativo (B-17-MP). A ligação proteica plasmática é moderadamente elevada (87%).

Metabolismo:

O dipropionato de beclometasona é depurado muito rapidamente da circulação sistêmica, pelo metabolismo mediado via enzimas esterases que são encontradas na maioria dos tecidos. O principal produto do metabolismo é o metabólito ativo (B-17-MP). Metabólitos secundários inativos, 21-monopropionato de beclometasona (B-21-MP) e beclometasona (BOH) também são formados, mas eles contribuem pouco com a exposição sistêmica.

Excreção:

A excreção fecal é a principal via de eliminação de dipropionato de beclometasona, principalmente como metabólitos polares. A excreção renal de dipropionato de beclometasona e seus metabólitos são desprezíveis. As meias-vidas de eliminação terminal são 0,5h e 2,7 h para dipropionato de beclometasona e B17MP, respectivamente.

Populações especiais:

Uma vez que o dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido via enzimas esterases (presentes no líquido intestinal, soro, pulmões e fígado,) para originar produtos mais polares (B-21-MP, B-17-MP e BOH), é pouco provável que o comprometimento hepático modifique o perfil de segurança e a farmacocinética do dipropionato de beclometasona. A farmacocinética do dipropionato de beclometasona em pacientes com comprometimento renal não foi estudada. Não é esperado que a insuficiência hepática modifique a farmacocinética e o perfil de segurança do dipropionato de beclometasona. Uma vez que o dipropionato de beclometasona ou seus metabólitos não foram observados na urina, uma elevação na exposição sistêmica não foi verificada em pacientes com comprometimento renal.

Formoterol

Absorção e distribuição:

Após a inalação, o formoterol é absorvido a partir dos pulmões e do trato gastrointestinal. A fração de dose inalada que é engolida depende do tipo de dispositivo usado e da técnica de inalação: com um MDI (aerossol) pode chegar a 90%, portanto, os dados relacionados à administração oral são relevantes para a via inalatória. No mínimo

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



65% de uma dose oral de formoterol foi absorvido a partir do trato gastrointestinal, embora 70% tenha sido submetido ao metabolismo pré-sistêmico. As concentrações plasmáticas de pico do medicamento inalterado ocorreu em 0,5 a 1 hora da administração oral. A ligação proteica plasmática de formoterol foi 61-64% com 34% de ligação com albumina. Não houve saturação de ligação na faixa de concentração atingida com doses terapêuticas. A meia-vida de eliminação determinada após a administração oral foi de 2-3 horas. A absorção de formoterol foi linear após a inalação de 12 a 96 µg de fumarato de formoterol.

Metabolismo:

O formoterol é amplamente metabolizado e a via proeminente envolve conjugação direta no grupo hidroxila fenólico. O conjugado ácido glicuronídeo é inativo. A segunda principal via envolve a O-desmetilação seguida por conjugação no grupo 2'-hidroxila fenólico. Isoenzimas do Citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 estão envolvidas na O-desmetilação de formoterol. O fígado parece ser o local primário de metabolismo. O formoterol não inibe as enzimas CYP450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

Excreção:

A excreção urinária cumulativa de formoterol após inalação única de um DPI (pó inalatório) aumentou linearmente na faixa de dose 12 – 96 µg. Em média, 8% e 25% da dose foi excretada como formoterol inalterado e total, respectivamente. Com base nas concentrações plasmáticas medidas após a inalação de uma dose única de 120 µg em 12 voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação terminal média foi determinada como sendo 10 horas. Os enantiômeros (R,R) e (S,S) representaram cerca de 40% e 60% do medicamento inalterado excretado na urina, respectivamente. A proporção relativa dos dois enantiômeros permaneceu constante na faixa de dose estudada e não houve evidência de acúmulo relativo de um enantiômero sobre o outro após a administração repetida. Após a administração oral (40 a 80 µg), 6% a 10% da dose foi recuperado na urina como medicamento inalterado em sujeitos de pesquisa saudáveis; até 8% da dose foi recuperada como glicuronídeo. Um total de 67% de uma dose oral de formoterol é excretado na urina (principalmente como metabólitos) e o restante nas fezes. A depuração renal de formoterol é de 150 mL/min.

Populações especiais:

A farmacocinética de formoterol, até o momento, não foi estuda em pacientes com insuficiência renal e hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e/ou quaisquer dos excipientes.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **FOSTAIR® aerosol**.

Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou a má absorção de glicose-galactose, não devem usar **FOSTAIR® DPI**.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Uso na gravidez.

Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Não existem dados clínicos relevantes a respeito do uso de **FOSTAIR®** durante a gravidez. Estudos em animais usando a combinação de dipropionato de beclometasona e formoterol mostraram evidências de toxicidade para a reprodução e para os fetos após elevadas exposições sistêmicas. Sabe-se que a administração de elevadas doses de corticosteroides em animais prenhos causa anormalidades no desenvolvimento fetal incluindo fenda palatina e retardos no crescimento intrauterino. Por causa das ações tocolíticas dos agentes β -2-simpaticomiméticos deve-se ter um cuidado especial no período que antecede o parto.

O uso de formoterol não deve ser recomendado no final da gravidez ou durante o parto, ao menos que não exista alternativa mais segura.

A administração de **FOSTAIR®** durante a gravidez deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores aos dos riscos potenciais. A menor dose efetiva necessária para manter um controle adequado da asma deve ser utilizada no tratamento durante a gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FOSTAIR® deve ser usado com precaução e somente sob condições estritas de indicação em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, cardiomiopatia severa, especialmente infarto agudo do miocárdio, cardiopatia coronária, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doenças vasculares oclusivas, especialmente arteriosclerose, hipertensão arterial e aneurisma, hipertiroidismo, especialmente tireotoxicose, *diabetes mellitus* refratária, feocromocitoma e hipocalêmia não tratável.

Como os corticosteroides podem apresentar propriedades imunossupressoras, é importante verificar com o paciente se ele recebeu vacina recentemente.

Deve haver precaução ao tratar pacientes com prolongamento do intervalo de QTc, p.ex., induzido pelo medicamento ou congênito ($QTc > 0,44$ segundos). Formoterol

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



pode induzir o prolongamento do intervalo de QTc. **FOSTAIR®** pode ser usado somente com precauções especiais (p.ex. monitoria) em pacientes com arritmia taquicárdica (batimentos do coração acelerados e/ou irregulares).

Hipocalemia potencialmente grave pode resultar da terapia com agonista β-2. Precaução especial é aconselhada na asma severa uma vez que este efeito pode ser potencializado pela hipóxia e tratamento concomitante com outras drogas que podem induzir a hipocalemia, como os derivados das xantinas, esteroides e diuréticos. Também se recomenda ter precaução em caso de asma instável, quando vários broncodilatadores de resgate podem ser usados. É recomendado que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

A inalação de altas doses de formoterol pode causar elevação dos níveis de glicemia.

Esse parâmetro deve, por isso, ser atentamente monitorado em pacientes diabéticos.

Se a anestesia com anestésicos halogenados for planejada, **FOSTAIR®** não deve ser administrado por no mínimo 12 horas antes do início da anestesia por existir um risco de arritmias cardíacas.

Risco de morte relacionado à Asma: Pacientes com asma devem ser informados que formoterol, um dos princípios ativos presentes em **FOSTAIR®**, pode aumentar o risco de morte relacionado à asma.

Assim como com toda medicação inalada contendo corticosteroides, **FOSTAIR®** deve ser administrado com cuidado em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

É recomendado que a descontinuação do tratamento com **FOSTAIR®** não seja feita abruptamente. Caso o paciente considere o tratamento ineficaz, deve-se buscar atenção médica. O uso crescente de broncodilatadores de resgate indica piora da condição clínica e requer uma reavaliação da terapia para asma. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma representa uma ameaça à vida potencial e o paciente deve ser submetido a uma avaliação clínica urgente para modificação da terapia. Para o tratamento de ataques asmáticos agudos, os pacientes devem ser aconselhados a manter o broncodilatador de ação rápida sempre disponível. Os pacientes devem ser lembrados de administrar **FOSTAIR®** diariamente como prescrito, mesmo quando estiverem assintomáticos. Uma vez que os sintomas da asma estiverem controlados, deve ser considerada a diminuição gradual das doses de **FOSTAIR®**. A terapia não deve ser iniciada durante uma exacerbação.

Assim como com outras terapias de inalação, o broncoespasmo paradoxal pode ocorrer com aumento imediato da respiração ofegante após a administração. **FOSTAIR®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e uma terapia alternativa instituída, se necessário.

Para o tratamento de ataques agudos de asma os pacientes devem ser orientados para terem seu broncodilatador de curta-ação disponível a qualquer hora, seja **FOSTAIR®** CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



aerossol (para os pacientes utilizando FOSTAIR® aerossol como terapia de manutenção e alívio), ou um broncodilatador de curta-ação isolado (para os pacientes utilizando FOSTAIR® como terapia de manutenção apenas).

Os pacientes devem ser lembrados de utilizar FOSTAIR® diariamente conforme prescrito mesmo quando estiver assintomático. As doses de alívio de FOSTAIR® aerossol devem ser utilizadas em resposta aos sintomas, mas não são destinadas para o uso profilático, por exemplo, antes do exercício. Para este uso, um broncodilatador de curta-ação isolado deve ser considerado.

FOSTAIR® não é destinado para tratamento inicial da asma.

Podem ocorrer efeitos sistêmicos com qualquer corticosteroide inalado, especialmente em alta dose prescrita por períodos longos. Esses efeitos têm probabilidade menor de ocorrência com corticosteroides inalados em comparação a orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem: Síndrome de Cushing, características da síndrome de Cushing, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, redução da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma e mais raramente uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Portanto, **é importante que o paciente seja avaliado regularmente e que a dose de corticosteroide inalado seja reduzida à dose mais baixa na qual o controle eficaz da asma seja mantido.**

Dados farmacocinéticos de dose única demonstraram que o uso de **FOSTAIR®** aerossol com espaçador do tipo Aerochamber Plus não aumentou a exposição sistêmica total ao dipropionato de beclometasona, e seu metabólito beclometasona-17-monopropionato, e nem ao formoterol em comparação com o uso de **FOSTAIR® aerossol** com o dispositivo de aplicação padrão (bocal em L). Portanto, não há risco aumentado de efeitos sistêmicos pelo uso de **FOSTAIR®** aerossol com o espaçador citado.

O tratamento prolongado de pacientes com doses altas de corticosteroídes inalados pode resultar em supressão adrenal e crise adrenal aguda. Crianças menores de 16 anos utilizando doses maiores do que as recomendadas de dipropionato de beclometasona podem estar sob maior risco. Situações que podem desencadear a crise adrenal aguda incluem trauma, cirurgia, infecção severa ou qualquer redução rápida da dose. Os sintomas apresentados são tipicamente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, cansaço, cefaleia, náusea, vômito, hipotensão, nível reduzido de consciência, hipoglicemia e ataques convulsivos. A cobertura adicional de corticosteroide sistêmico deve ser considerada durante períodos de estresse ou cirurgia eletiva.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Deve haver precaução na transferência de pacientes para a terapia com **FOSTAIR®**, especialmente se houver qualquer motivo para supor que a função adrenal está comprometida por conta da terapia sistêmica prévia com esteroides.

Pacientes em transição da terapia oral para corticosteroides inalados podem permanecer sob risco de insuficiência adrenal por um período de tempo considerável. Pacientes que exigiram terapia de emergência de altas doses de corticosteroides no passado também podem estar sob risco. Essa possibilidade de insuficiência residual deve sempre ser considerada em situações de emergência e eletivas, passíveis de produzir estresse, e um tratamento com corticosteroide adequado deve ser considerado. A extensão do comprometimento adrenal pode exigir conselho de especialistas antes da realização de procedimentos eletivos.

Os pacientes devem ser orientados a enxaguar a boca com água ou escovar os dentes após inalar a dose prescrita para minimizar o risco de infecção orofaríngea por *candida*.

FOSTAIR® (aerossol) contém uma pequena quantidade de álcool (etanol). Existe a possibilidade teórica de uma interação com dissulfiram ou metronidazol, em pessoas que são particularmente sensíveis ao tratamento com esses medicamentos.

FOSTAIR® DPI para inalação contém lactose. Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou a má absorção de glicose-galactose, não devem usar **FOSTAIR® DPI**.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

É improvável que **FOSTAIR®** cause efeito sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas.

Uso na gravidez.

Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Fertilidade

Não há informações em humanos. Estudos em animais (ratos), a presença de dipropionato de beclometasona em doses altas na combinação foi associada com redução da fertilidade da fêmea e toxicidade do embrião.

Gravidez

Estudos em animais utilizando a combinação de dipropionato de beclometasona e formoterol mostrou evidências de toxicidade para a reprodução após a alta exposição sistêmica (ver item “Dados de segurança pré-clínica”). Altas doses de corticosteróides administrados em animais grávidos são conhecidas por causar anormalidades no CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



desenvolvimento fetal incluindo fenda palatina e retardo do crescimento intra-uterino. Por causa das ações tocolíticas dos agentes beta2-simpatomiméticos, cuidado especial deve ser exercido no período antecedente ao parto. Formoterol não deve ser recomendado para uso durante a gravidez e, particularmente no final da gravidez ou durante o parto, a menos que não há outra alternativa estabelecida mais segura. **FOSTAIR®** só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais.

Uso na Lactação

Não há dados clínicos relevantes relacionados ao uso de **FOSTAIR®** durante a lactação em humanos. Apesar de não haver informações disponíveis em experimentos com animais, é razoável assumir que o dipropionato de beclometasona seja secretado no leite, assim como outros corticosteroides.

Não se sabe se o formoterol passa para o leite materno, mas ele foi detectado no leite de animais em lactação. A administração de **FOSTAIR®** em mulheres que estão amamentando deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que os riscos potenciais do tratamento. A decisão deve ser feita entre interromper a amamentação ou descontinuar a terapia com **FOSTAIR®** levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em crianças:

FOSTAIR® não é recomendado para crianças.

Uso em idosos:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Gravidez e lactação:

Não há dados clínicos sobre mulheres usando o **FOSTAIR®** durante a gravidez ou amamentação.

Nota: FOSTAIR® não é apropriado para o tratamento de ataques asmáticos agudos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Interações farmacocinéticas

O dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido via enzimas esterase sem envolvimento do sistema do citocromo P450.

Interações farmacodinâmicas

B-bloqueadores (incluindo colírios) devem ser evitados por pacientes asmáticos. Caso sejam administrados por motivos maiores, o efeito do formoterol será reduzido ou extinto. Por outro lado, o uso concomitante de outros medicamentos β-adrenérgicos pode ter efeitos potencialmente aditivos, portanto é necessário ter cuidado quando teofilina ou outro β-adrenérgico for prescrito concomitantemente com formoterol. O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, alguns anti-histamínicos (como a terfenadina), inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos pode prolongar o intervalo de QTc e elevar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina e álcool podem comprometer a tolerância cardíaca à β2 simpatomiméticos. O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como furazolidona e procarbazina, podem precipitar reações hipertensivas. Há um risco elevado de arritmia em pacientes recebendo anestesia concomitante com hidrocarbonos halogenados. Tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos podem potencializar um possível efeito de hipocalêmia do β-agonista. A hipocalêmia pode elevar a disposição à arritmia em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos.

Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis utilizando dissulfiram ou metronidazol, pois **FOSTAIR® (aerossol)** contém álcool e sua interação com dissulfiram pode causar vermelhidão e com metronidazol pode ocorrer vermelhidão, vômitos e taquicardia.

Os pacientes devem ser avisados que o **FOSTAIR® (aerossol)** contém pequena porcentagem de álcool. Em doses normais, não há risco para os pacientes.

FOSTAIR® DPI para inalação contém lactose. Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou a má absorção de glicose-galactose, não devem usar **FOSTAIR® DPI**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FOSTAIR® (aerossol):

Antes da dispensação:

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Conservar o medicamento **FOSTAIR® (aerossol)** sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), por no máximo 15 meses.

Após a dispensação:

Conservar o medicamento **FOSTAIR® (aerossol)** em temperatura ambiente (15°C a 30°C), por no máximo 2 meses.

FOSTAIR® (aerossol) é uma lata pressurizada cujo jato, uma névoa incolor, tem leve odor e sabor alcoólico.

Importante: A lata de **FOSTAIR® (aerossol)** é pressurizada. Não tentar furá-la, quebrá-la ou queimá-la, mesmo quando vazia. O recipiente não deve ser exposto a fontes de calor.

FOSTAIR® DPI

A validade do **FOSTAIR® DPI** é de 24 meses. **FOSTAIR® DPI** não deve ser usado após 2 meses de aberto (retirado da embalagem de alumínio). **Após aberto, valido por 2 meses.**

Assim como todos os medicamentos cuja forma farmacêutica é um pó para inalação, **FOSTAIR® DPI** é sensível à umidade. A fim de protegê-lo da umidade, o dispositivo vem com uma embalagem de alumínio com lacre. O prazo de validade escrito na embalagem refere-se ao produto armazenado intacto na embalagem de alumínio. Antes de ser aberto pela primeira vez, **FOSTAIR® DPI** não necessita de uma condição especial de armazenamento.

Retire o dispositivo da sua embalagem de alumínio apenas antes do primeiro uso. Conservar o medicamento **FOSTAIR® DPI** em temperatura ambiente (15 a 30°C) e proteger da umidade.

FOSTAIR® DPI é um dispositivo multidose de plástico (dispositivo NEXT® DPI) com pó branco e inodoro (sem cheiro).

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para a sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para garantir a administração adequada do medicamento, o paciente deve ser orientado sobre como usar o dispositivo por um médico ou por outro profissional de saúde.

FOSTAIR® (aerossol) - Modo de usar:

Antes da primeira utilização do dispositivo e após um período de 14 dias ou mais sem utilizar, deve ser feito um acionamento no ar a fim de garantir o funcionamento sem falhas do dispositivo. Os pacientes devem ficar o mais próximo possível de uma posição ereta, seja sentado ou em pé, durante a inalação.

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



1. Encaixar o frasco no dispositivo e tirar a tampa de proteção;
2. Segurar o medicamento, mantendo o bocal para baixo, como indicado na figura;
3. Fazer uma expiração completa e colocar o bocal entre os lábios bem fechados;
4. Inspirar demoradamente e profundamente, somente com a boca e simultaneamente apertar uma só vez. Terminada a inspiração, segurar a respiração o maior tempo possível;
5. Terminada a inalação, fechar o dispositivo com a tampa de proteção. Uma vez por semana, realizar a limpeza do dispositivo com um pano seco, após a retirada do frasco metálico de aerossol. O dispositivo deverá ser conservado sempre limpo.

Caso outra inalação seja feita, mantenha o dispositivo na posição vertical por cerca de trinta segundos e em seguida repita as etapas 3 e 4.

Após o uso, feche o dispositivo em L com a tampa protetora.

IMPORTANTE: não execute as etapas 3 e 4 de forma muito rápida.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Caso parte do gás seja borrifado da parte superior do dispositivo ou do canto da boca, o procedimento de administração deve ser repetido a partir da etapa 3.

Para pacientes com dificuldade para segurar o dispositivo, pode ser mais fácil fazê-lo com as duas mãos. Portanto, a parte superior do dispositivo será segurada com os dois dedos indicadores e sua parte inferior com os dedões.

Os pacientes devem enxaguar a boca com água após a inalação (vide advertências).

Se o paciente apresentar dificuldade para sincronizar o acionamento do dispositivo com a inspiração, ele poderá fazer uso de espaçador do tipo AeroChamber Plus®. Neste caso, o paciente deve ser orientado sobre o correto uso do dispositivo com espaçador, e a técnica utilizada pelo paciente deve ser conferida pelo médico ou farmacêutico para garantir a correta deposição do medicamento no pulmão.

FOSTAIR® (aerossol): Posologia

FOSTAIR® não é indicado para o tratamento inicial da asma. A administração dos componentes é individual e deve ser ajustada à severidade da doença. Isso deve ser considerado não apenas quando o tratamento com associação fixa é iniciado, mas também quando a dose é ajustada. Caso um paciente exija uma combinação de doses diferente da combinação disponível no dispositivo, doses adequadas de agonista β-2 e/ou corticosteroides através de dispositivos individuais devem ser prescritas.

Em relação à duração do tratamento, o profissional da saúde deve avaliar cada caso.

Dipropionato de beclometasona em **FOSTAIR®** é caracterizado por uma distribuição de partículas extrafinas a qual resulta em um efeito mais potente do que o efeito de formulações de dipropionato de beclometasona com distribuição de partículas não extrafinas (100 mcg de dipropionato de beclometasona extrafina de **FOSTAIR®** podem ser comparados a 250 mcg de dipropionato de beclometasona de formulações não extrafinas). Portanto a dose diária total de dipropionato de beclometasona administrada com **FOSTAIR®** é menor que a dose diária total de dipropionato de beclometasona de uma formulação não extrafina.

Isto deve ser levado em consideração quando um paciente transferir o tratamento de uma formulação não extrafina de dipropionato de beclometasona para **FOSTAIR®**; a dose de dipropionato de beclometasona deve ser menor e necessitará ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente.

Doses Recomendadas:

FOSTAIR® deve somente ser utilizado por via inalatória (oral)

Uso adulto

Asma:

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Há duas opções de tratamento:

A-Terapia de manutenção: FOSTAIR® é utilizado como um tratamento de manutenção regular com um broncodilatador de curta-ação isolado, quando necessário.

B-Terapia de manutenção e alívio: FOSTAIR® é utilizado como um tratamento de manutenção regular e em resposta aos sintomas da asma, quando necessário.

A-Terapia de manutenção:

Os pacientes devem ser orientados para terem seu broncodilatador de curta-ação isolado disponível para o uso de resgate a qualquer hora.

Dose recomendada para adultos com mais de 18 anos:

Recomenda-se utilizar 1 a 2 inalações, a cada 12 horas (duas vezes ao dia).

A dose máxima diária é de 4 puffs.

B- Terapia de manutenção e alívio:

Pacientes utilizando sua dose diária de manutenção de FOSTAIR® e adicionalmente utilizando FOSTAIR® em resposta aos sintomas da asma quando necessário. Os pacientes devem ser orientados para sempre terem FOSTAIR® disponível para o uso de resgate.

FOSTAIR® como terapia de manutenção e alívio deve ser especialmente considerado para pacientes com:

- Asma não totalmente controlada e com necessidade de medicação de alívio;
- Exacerbações da Asma com necessidade de intervenção médica no passado.

O monitoramento cuidadoso para a detecção de eventos adversos relacionados à dose é requerido em pacientes que frequentemente utilizam um número alto de doses de FOSTAIR® quando necessário.

Dose recomendada para adultos com mais de 18 anos:

Recomenda-se utilizar 1 inalação, a cada 12 horas (duas vezes ao dia).

Pacientes podem administrar 1 inalação adicional, se necessário, em resposta aos sintomas. Caso os sintomas persistam após alguns minutos, mais 1 inalação adicional pode ser realizada.

A dose máxima diária é de 8 puffs.

Pacientes requerendo mais de 8 inalações ao dia devem ser fortemente orientados a consultar o médico. A Asma deve ser reavaliada e a terapia de manutenção deve ser reconsiderada.

DPOC: Recomenda-se utilizar 2 inalações, a cada 12 horas (duas vezes ao dia).

A dose máxima diária é de 4 inalações.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350

FOSTAIR® DPI - Modo de usar :

Não remova o dispositivo do cartucho e do envelope de alumínio se você não pretende usá-lo imediatamente.

Use o medicamento conforme indicado.

Se você não tiver certeza se sua dose está correta, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

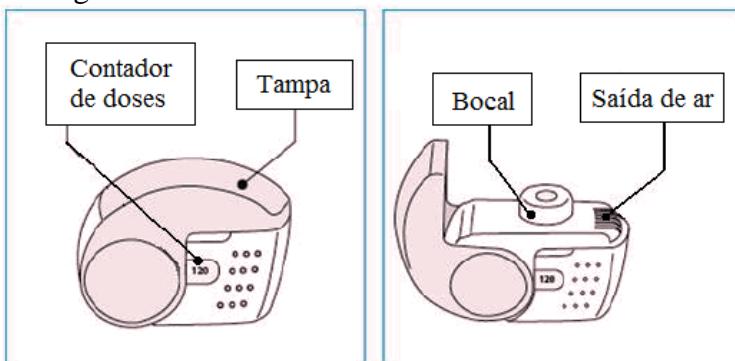
Se você não tiver certeza de que o contador de dose esteja funcionando adequadamente após a inalação, espere até a sua próxima dose e considere esta dose como normal. Não use uma dose extra.

Mantenha a tampa do dispositivo inalatório fechada nos intervalos entre as doses.

Quando não estiver usando seu dispositivo, mantenha-o limpo e em local seco.

Não tente abrir ou desmontar seu dispositivo em hipótese alguma.

Não use seu dispositivo (NEXT® DPI): após a data de validade, se tiver aberto por mais de 2 meses, se estiver quebrado, se o contador de dose mostrar “0”, se você não conseguir ler o contador de doses.



Para administrar uma dose do seu dispositivo NEXT® DPI é necessário apenas três simples passos: abrir, inalar e fechar.

Antes de usar seu dispositivo NEXT® DPI:

1. Abra o cartucho e o envelope de alumínio e retire o seu dispositivo. Não use seu dispositivo se o cartucho não estiver lacrado ou se o cartucho estiver danificado.
2. Verifique seu dispositivo. Se seu dispositivo estiver quebrado ou danificado não use-o.
3. Cheque o contador de doses. Se seu dispositivo for novo deverá aparecer “120” no mostrador.

Como usar seu dispositivo NEXT® DPI

4. Verifique: o número de doses restantes (qualquer número entre “1” e “120” significa que ainda existem doses restantes. Se o contador mostrar: “0” não há nenhuma dose restante, descarte seu dispositivo e adquira um novo).

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

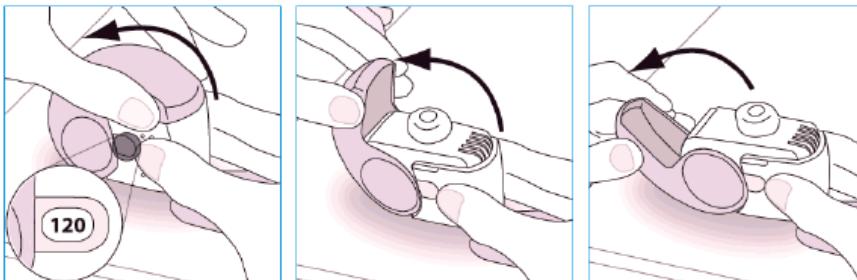
Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350

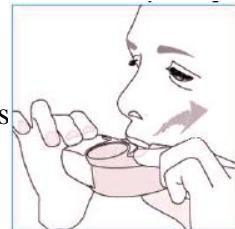
5. Certifique que a tampa esteja completamente fechada antes de usá-lo.

Abrir

6. Abra-o



7. Segure seu dispositivo firmemente na posição indicada na figura
8. Abra a tampa completamente



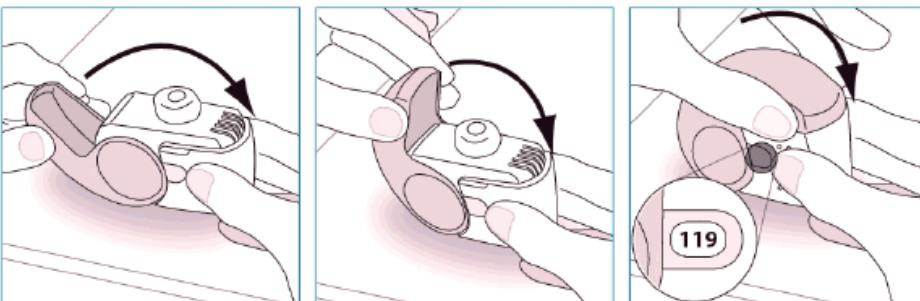
Inalar

9. Leve o dispositivo à boca e coloque o bocal entre os lábios

- Não tampe a saída de ar ao segurar o dispositivo
 - Não inale através da saída de ar
10. Fazer uma inspiração rápida e profunda pela boca
 - Você pode notar um discreto sabor doce ao utilizar a sua dose
 - Você pode escutar ou sentir um clique ao utilizar sua dose
 - **Não** inale pelo nariz
 - **Não** remova o dispositivo dos lábios durante a inalação
11. Após a inalação, remova o dispositivo da sua boca
 12. Segure o ar por 5 a 10 segundos ou o quanto for confortável
 13. Expire normalmente
 - Não expire através do seu dispositivo

Fechar

14. Coloque seu dispositivo na posição vertical e feche-o completamente
15. Verifique se o contador mostra uma dose inferior à dose mostrada imediatamente antes desta inalação



CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Caso necessite de outra dose, mantenha o dispositivo na posição vertical e repita as etapas 4 a 13.

Limpeza:

Normalmente não é necessário limpar seu dispositivo.

Se necessário você pode limpar seu dispositivo após o uso com um pano seco. **Não** use água ou outros líquidos para limpar essa peça. Mantenha-a seca.

FOSTAIR® DPI - Modo de administração:

NEXT® DPI é um dispositivo ativado através da respiração. Paciente com asma moderada a grave que se mostrou capaz de produzir um fluxo respiratório suficiente para desencadear a liberação da dose com o NEXT® DPI. A liberação de FOSTAIR® com NEXT® DPI é independente do fluxo no âmbito do fluxo inspiratório que essa população de paciente pode conseguir através do dispositivo.

O uso correto do dispositivo NEXT® DPI é essencial para que o tratamento tenha sucesso. O paciente deve ser instruído a ler a bula do paciente com atenção e seguir as instruções de uso nela descritas.

Sempre que possível os pacientes devem se levantar ou se sentar na posição ereta para fazerem uso do dispositivo. Com NEXT® DPI a dose apenas se torna disponível para inalação quando a tampa estiver completamente aberta. Abrir a tampa, inalar e fechá-la fazem parte do mecanismo de liberação e contagem da dose. O paciente deve ser instruído a fechar a tampa completamente todas as vezes. O número de doses mostrados no dispositivo não diminui ao fechar a tampa se o paciente não tiver inalado a dose através do dispositivo.

O paciente deve ser instruído a apenas abrir a tampa do medicamento quando necessário. No caso do paciente tiver aberto o dispositivo, mas não tiver inalado a dose e a tampa for fechada, a dose volta ao reservatório do pó através do dispositivo, a próxima dose pode ser inalada com segurança.

Uma liberação ótima nos pulmões é obtida se o paciente inalar rápida e profundamente através do dispositivo. Sugere-se que a respiração seja presa por um período de 5 – 10 segundos (ou o quanto o paciente conseguir e lhe for confortável) antes de expirar.

O paciente deve ser informado que expirar através do dispositivo NEXT® DPI antes ou após a inalação de uma dose deve ser evitada, pois este procedimento pode afetar a desempenho do aparelho.

Pacientes devem enxaguar a boca ou gargarejar com água ou escovar os dentes após a inalação.

FOSTAIR® DPI – Posologia:

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



FOSTAIR® não é indicado para o tratamento inicial da asma. A administração dos componentes é individual e deve ser ajustada à severidade da doença. Isso deve ser considerado não apenas quando o tratamento com associação fixa é iniciado, mas também quando a dose é ajustada. Caso um paciente exija uma combinação de doses diferente da combinação disponível no dispositivo, doses adequadas de agonista β -2 e/ou corticosteroides através de dispositivos individuais devem ser prescritas.

Em relação à duração do tratamento, o profissional da saúde deve avaliar cada caso.

Devido à distribuição de partículas extrafinas da formulação de **FOSTAIR® DPI**, é necessário ajuste de dose quando o paciente for transferido de um medicamento com formulação não extrafina para **FOSTAIR® DPI**. Deve ser considerado que a dose total de dipropionato de beclometasona para **FOSTAIR® DPI** será menor do que a dose de dipropionato de beclometasona do medicamento que não possui formulação extrafina. Entretanto pacientes transferidos da formulação em aerossol (**FOSTAIR® aerossol**) para **FOSTAIR® DPI** não necessitam de ajuste de dose.

Asma: Recomenda-se utilizar 1 a 2 inalações, a cada 12 horas (duas vezes ao dia).

Os pacientes devem ser orientados para terem seu broncodilatador de curta-ação isolado disponível para o uso de resgate a qualquer hora.

A dose máxima diária é de 4 inalações.

Os pacientes devem ser reavaliados regularmente por um médico, de modo que a posologia de **FOSTAIR®** permaneça sendo a ideal. A dose deve ser titulada à dose mais baixa na qual o controle eficaz dos sintomas é mantido. Quando o controle dos sintomas é mantido com a dose mais baixa recomendada, o passo seguinte inclui testar o uso de corticosteroide inalatório isolado.

Pacientes devem ser instruídos a usar **FOSTAIR®** diariamente mesmo quando estiverem assintomáticos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Não há dados disponíveis sobre o uso de **FOSTAIR®** em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

Não é recomendado o uso em crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Uma vez que **FOSTAIR®** contém dipropionato de beclometasona e fumarato de formoterol, o tipo e severidade das reações adversas associadas a cada composto podem ser previstos. Não há incidência de eventos adversos adicionais após a administração concomitante dos dois compostos.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e experiência clínica com FOSTAIR® (aerossol):

Reação muito comum (> 1/10): Não foram relatadas reações muito comuns até o momento.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): faringite, cefaleia, disfonia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/10): gripe, infecção fúngica oral, candidíase faríngea e esofágica, candidíase vulvovaginal, gastroenterite, sinusite, rinite, granulocitopenia, dermatite alérgica, hipocalemia, hiperglicemina, inquietação, tremor, tontura, otosalpingite, palpitações; prolongamento do intervalo QT corrigido em eletrocardiograma, taquicardia; taquiarritmia, alteração em eletrocardiograma, hiperemia; rubor, tosse, tosse produtiva, irritação na garganta, crise asmática, diarreia, boca seca, dispépsia, disfagia, sensação de queimação nos lábios, náusea e disgeusia; prurido, rash e hiperidose; cãibra muscular,e mialgia; proteína c-reativa elevada, contagem de plaquetas elevada, aumento de ácido graxos livres, aumento na insulina sanguínea, aumento de corpos cetônicos sanguíneos.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): extrassístole ventricular, angina pectoris, broncoespasmo paradoxal, urticária, angioedema, nefrite, aumento na pressão sanguínea, diminuição da pressão sanguínea.

Reação muito rara (< 1/10.000): trombocitopenia, reações de hipersensibilidade, incluindo eritema, edema nos lábios, face, olhos e faringe, supressão adrenal, catarata, glaucoma, fibrilação atrial, dispneia, exacerbação da asma, retardo no crescimento em crianças e adolescentes, edema periférico, diminuição da densidade óssea.

Reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e experiência clínica com FOSTAIR® DPI:

Reação muito comum (> 1/10): Não foram relatadas reações muito comuns até o momento.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): tremor.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/10): nasofaringite, candidíase oral, hipertrigliceridemia, cefaléia, taquicardia, bradicardia sinusal, angina pectoris, isquemia do miocárdio, irritação na garganta, crise asmática, dispneia, dor orofaríngea, disfonia, tosse, náusea, fadiga, irritabilidade, eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, diminuição de cortisol livre na urina, diminuição da concentração sanguínea de

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



cortisol, aumento do potássio sanguíneo, aumento da glicose sanguínea, progressão lenta da onda R no eletrocardiograma.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): não relatadas até o momento.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): não relatadas até o momento.

Reação cuja frequência é desconhecida: hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças).

Reações adversas típicas associadas ao uso de formoterol:

Dentre as reações adversas observadas, aquelas tipicamente associadas ao formoterol são: tremor, cefaleia, taquicardia, bradicardia sinusal, angina *pectoris*, isquemia do miocárdio, prolongação do intervalo QT. Reações adversas não observadas na experiência clínica com doses terapêuticas de **FOSTAIR® DPI**, mas tipicamente associada com a administração de beta2-agonista, como formoterol são: palpitações, fibrilação atrial, extra-sístole ventricular, taquiarritmia, níveis baixos de potássio e aumento ou diminuição da pressão sanguínea. Insônia, tontura, inquietação e ansiedade têm sido ocasionalmente reportados durante terapia inalatória com formoterol. Formoterol pode também induzir cãibras musculares e mialgia.

Reações adversas típicas associadas ao uso de beclometasona:

As reações adversas tipicamente associadas à administração de dipropionato de beclometasona são: nasofaringite, candidíase oral, disfonia, irritação da garganta, irritabilidade, diminuição de cortisol livre na urina, diminuição da concentração sanguínea de cortisol, aumento da glicemias. Reações adversas não observadas na experiência clínica com doses terapêuticas de **FOSTAIR® DPI**, mas tipicamente associada com a administração de dipropionato de beclometasona são: infecção fúngica oral. Distúrbio de paladar tem sido ocasionalmente reportado durante a terapia com corticoide inalatório.

Assim como ocorre com outros corticosteroides inalatórios, podem ocorrer efeitos sistêmicos, especialmente em alta dose prescrita por períodos longos. Esses efeitos têm probabilidade menor de ocorrência com corticosteroides inalados em comparação a orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem: Síndrome de Cushing, características da síndrome de Cushing, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, redução da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma e mais raramente uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças).

Reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária, prurido, eritema e edema de olhos, face, lábios e garganta (angioedema) tem sido reportadas

Assim como ocorre com outras terapêuticas inalatórias, pode ocorrer broncoespasmos paradoxais com imediato aumento na ronquidão, tosse e falta de ar após a administração do medicamento.

Todas as reações adversas descritas acima podem ocorrer durante o uso de Fostair (aerossol) ou Fostair DPI. Caso o paciente apresente algumas destas reações ou qualquer outra reação não descrita, 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.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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.

Em caso 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

A maior dose recomendada de **FOSTAIR®** em uma administração única é de 2 inalações. Quatro inalações cumulativas **FOSTAIR®** (total de 400 mcg dipropionato de beclometasona e 24 mcg formoterol administrados como uma única dose) foram estudadas em pacientes asmáticos. O tratamento cumulativo não causou efeitos anormais clinicamente relevantes nos sinais vitais e também não foram observados eventos adversos sérios.

Doses inaladas de **FOSTAIR®** até doze acionamentos cumulativos (total de dipropionato de beclometasona de 1200 microgramas, formoterol 72 microgramas) foram estudadas em pacientes asmáticos. Os tratamentos cumulativos não causaram efeito anormal nos sinais vitais, e eventos adversos sérios ou graves não foram observados.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Doses excessivas de formoterol podem resultar em efeitos típicos de agonistas β-2-adrenérgicos: náusea, vômito, cefaleia, tremor, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmias ventriculares, prolongação do intervalo QTc, acidose metabólica, hipocalêmia, hiperglycemia.

Em caso de superdose de formoterol, é indicado tratamento sintomático e de suporte. Casos graves devem ser internados. O uso de bloqueadores β-adrenérgicos cardioseletivos pode ser considerado, mas com extrema precaução, uma vez que o uso de medicação bloqueadora β-adrenérgica pode provocar broncoespasmo. O potássio sérico deve ser monitorado.

A inalação aguda de doses em excesso de dipropionato de beclometasona pode resultar em supressão temporária da função adrenal. Não é necessária ação emergencial uma vez que a função adrenal se recupera em poucos dias, como verificado por medidas de cortisol plasmático. Nestes pacientes o tratamento deve ser mantido em dose suficiente para controlar a asma. Sobre a superdose crônica de dipropionato de beclometasona inalada, ver o item precaução (risco de supressão adrenal). Pode ser necessária monitoria da reserva adrenal.

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

DIZERES LEGAIS:

Venda sob prescrição médica.

Reg. M.S.: 1.0058.0114

Farmacêutica Responsável: C.M.H. Nakazaki - CRF-SP nº 12.448

FOSTAIR® (aerosol):

Fabricado por: Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma - Itália

Importado e embalado por (embalagem secundária): CHIESI Farmacêutica Ltda.

Ou

Fabricado por: CHIESI Farmacêutica Ltda.

FOSTAIR® DPI:

Fabricado por: Chiesi Farmaceutici S.p.A – Parma - Itália

Importado por: CHIESI Farmacêutica Ltda.

Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana do Parnaíba - S.P.

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 114525

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica

Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório

Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



www.chiesi.com.br

Esta bulá foi aprovada pela Anvisa em 14/07/2014

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0273731/13-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	Adequação a RDC 47/09	FOSTAIR_SOL_AER_100580114_VP3 FOSTAIR_SOL_AER_100580114_VPS3	Aerossol
14/06/2013	0475067135	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2011	484440/11-8	1449 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	Para quê este medicamento é indicado? Indicação	FOSTAIR_SOL_AER_100580114_VP4 FOSTAIR_SOL_AER_100580114_VPS4	Aerossol
16/7/2013	0573873133	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2012	0822926/12-1	1449 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	Para quê este medicamento é indicado? Como devo usar	FOSTAIR_SOL_AER_100580114_VP5 FOSTAIR_SOL_AER_100580114_VPS5	Aerossol



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
						este medicamento? Indicação Posologia		
A ser gerado	A ser gerado	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2011	780548/11-9	1498 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de nova forma farmacêutica pó para inalação; no País	Submissão inicial da bula para forma farmacêutica pó para inalação; Advertências e Precauções;	FOSTAIR_DPI_100580114_VP1 FOSTAIR_SOL_AER_DPI_100580114_VPS6	Pó para Inalação/Aerossol