

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**ZENHALE™**

furoato de mometasona + fumarato de formoterol di-hidratado

APRESENTAÇÕES

Suspensão com propelente (aerossol) de

- 100 mcg de furoato de mometasona/5 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado por atomização em embalagem com dosador contendo 120 atomizações.
- 200 mcg de furoato de mometasona/5 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado por atomização em embalagem com dosador contendo 120 atomizações.

USO INALATÓRIO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

ZENHALE™ 100/5 mcg:

Cada atomização de suspensão com propelente (aerossol) contém:
furoato de mometasona 100 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado 5 mcg
Excipientes: álcool etílico, ácido oleico e HFA 227.

ZENHALE™ 200/5 mcg:

Cada atomização de suspensão com propelente (aerossol) contém:
furoato de mometasona 200 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado 5 mcg
Excipientes: álcool etílico, ácido oleico e HFA 227.

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

ZENHALE™ é indicado para:

- o tratamento de manutenção a longo prazo da asma, incluindo a redução da exacerbação da asma em adultos e crianças acima de 12 anos de idade.

ZENHALE™ deve ser utilizado por:

- pacientes não controlados adequadamente com corticosteroides por inalação e com beta₂-agonistas de curta duração, administrados conforme necessário.
- pacientes cuja gravidade da doença claramente requer início de tratamento com dois tratamentos de manutenção.
- pacientes já controlados adequadamente tanto com uso de corticosteroides por inalação quanto pelo uso de beta₂-agonistas de longa duração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de ZENHALE™ foram demonstradas em três estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, de 12 a 26 semanas de duração envolvendo 2.255 pacientes com idade igual ou superior a 12 anos. Os pacientes com asma persistente, não controlada com doses baixas, intermediárias ou elevadas de corticosteroides por inalação (VEF1 basal médio de 66% a 75% do valor normal previsto) foram admitidos nos estudos com ZENHALE™ 50/5, ZENHALE™ 100/5 ou ZENHALE™ 200/5, respectivamente. Todos os estudos incluíram um período inicial de 2 a 3 semanas de tratamento com furoato de mometasona para estabelecer o nível de controle da asma compatível com a prática médica atual.^{1,2,3,4} ZENHALE™ foi avaliado em dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, que também incluíram seus componentes individuais, o furoato de mometasona e o fumarato de formoterol^{2,3}, e um estudo clínico avaliou duas diferentes concentrações de ZENHALE™ em comparação com furoato de mometasona isoladamente⁴. Foi estabelecida uma eficácia superior para ZENHALE™ em todos os parâmetros de avaliação de resultados finais primários e secundários, medindo a função pulmonar, sintomas de asma e qualidade de vida.^{1,2,3,4}

Estudos com ZENHALE™ 50/5 e 100/5^{1,2,3}

Em dois estudos de 26 semanas, os pacientes que receberam ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 apresentaram melhora da função pulmonar estatisticamente significativamente maior conforme avaliação do VEF1 seriado em comparação com furoato de mometasona e versus placebo.

Os pacientes que receberam ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 se mostraram menos propensos a apresentarem exacerbação da asma ou crise de asma em comparação com pacientes que receberam o fumarato de formoterol e placebo (Tabela 1).

Tabela 1. Exacerbação da asma e crises de asma

	Estudo com ZENHALE™ 50/5				Estudo com ZENHALE™ 100/5			
	ZENHALE™ 50/5	Placebo	furoato de mometasona 50 mcg	fumarato de formoterol 5 mcg	ZENHALE™ 100/5	Placebo	furoato de mometasona 100 mcg	fumarato de formoterol 5 mcg
Pacientes com exacerbações graves de asma*	30 (16,5%)	86 (45,7%)	53 (28,2%)	84 (44,7%)	58 (30,4%)	109 (55,6%)	65 (33,9%)	109 (54,0%)
Pacientes com exacerbações moderadas de asma†	61 (33,5%)	123 (65,4%)	91 (48,4%)	104 (55,3%)	88 (46,1%)	139 (70,9%)	96 (50,0%)	136 (67,3%)
Pacientes com deterioração clínica (crise de asma) ‡	3 (1,6%)	27 (14,4%)	5 (2,7%)	17 (9,0%)	5 (2,6%)	33 (16,8%)	10 (5,2%)	31 (15,3%)

* A exacerbão grave da asma foi definida como uma das seguintes condições: diminuição de 20% no VEF1; diminuição de 30% no PFE em dois dias consecutivos; uma ocorrência de uma crise de asma caracterizada como deterioração clínica da asma que resulta em tratamento de emergência, hospitalização ou tratamento com corticosteroides sistêmicos.

† A exacerbão moderada da asma foi definida como uma ocorrência de qualquer um dos três seguintes critérios: duas noites consecutivas com 1 ou mais despertar noturno devido aos sintomas da asma que requerem medicamento de resgate contendo beta₂-agonistas de curta duração; uma diminuição no PFE pela manhã ou à noite de 25% em 2 dias consecutivos de tratamento; ou mais de 8 unidades combinadas de medicamento de resgate contendo beta₂-agonistas de curta duração, utilizadas em 2 dias consecutivos.

‡ A deterioração clínica da asma (crise de asma) foi definida como uma consulta não planejada requerendo tratamento de emergência, hospitalização devida à asma, ou o tratamento com medicamento adicional para asma incluindo corticosteroides sistêmicos.

Os pacientes tratados com ZENHALE™ 50/5 e 100/5 demoraram para apresentar a primeira exacerbão grave da asma em comparação com os pacientes que receberam fumarato de formoterol e placebo, conforme demonstrado na Figura 1 e 2.

Figura 1 – Estudo com ZENHALE™ 50/5: Período para a primeira exacerbão grave de asma
Curva de sobrevida de Kaplan-Meier

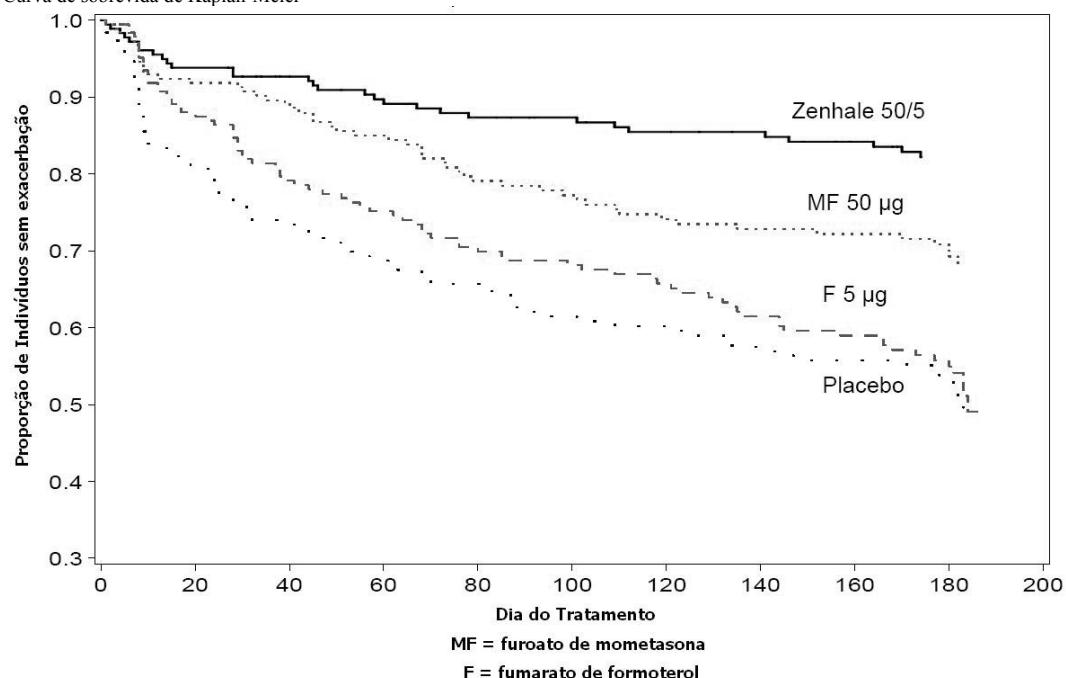
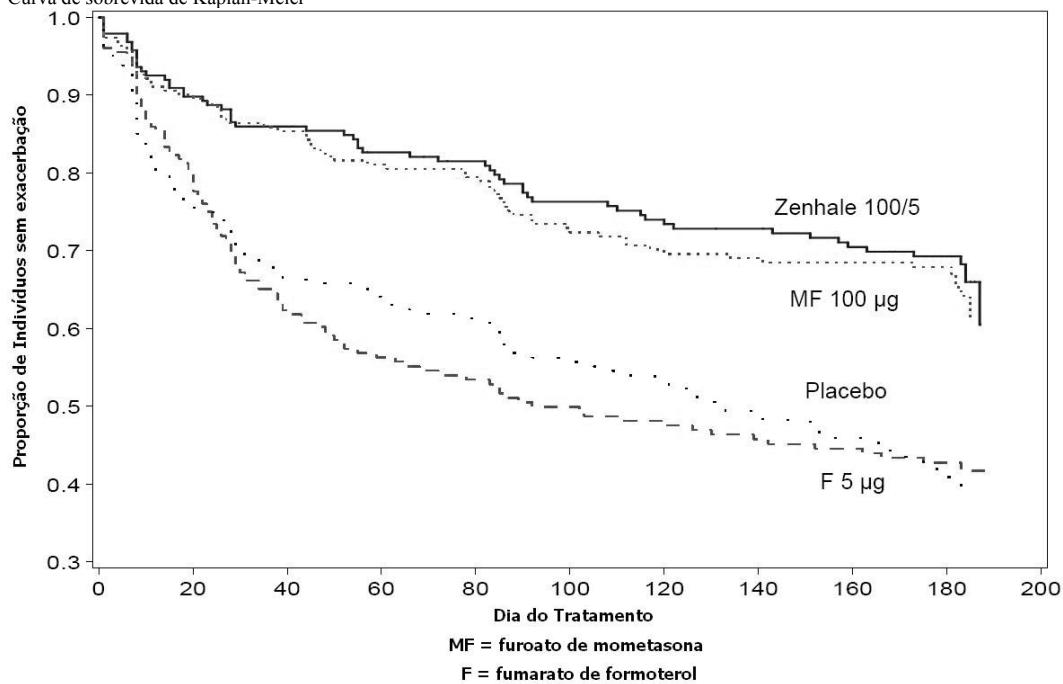


Figura 2 – Estudo com ZENHALE™ 100/5: Período para a primeira exacerbacão grave de asma
Curva de sobrevida de Kaplan-Meier



Nos pacientes tratados com ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 foi observada melhora clinicamente importante na qualidade de vida específica para asma [avaliada pelo Questionário de Qualidade de Vida para Asma (AQLA(S) 12+)] e no controle da asma [avaliado pelo Questionário de Controle da Asma (ACQ)], em comparação com os pacientes que receberam placebo. Ao final do estudo, os pacientes tratados com ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 apresentavam melhor controle da asma em comparação com os pacientes que receberam placebo.

Os pacientes tratados com ZENHALE™ 50/5 e 100/5 apresentaram uma melhora no controle dos sintomas da asma e uma menor proporção de noites com despertar noturno quando comparados aos tratados com fumarato de formoterol e versus placebo. Os pacientes tratados com ZENHALE™ 50/5 e 100/5 apresentaram um menor uso de beta₂-agonistas de curta duração em comparação aos tratados com placebo e uma melhora do PFE medido antes da dose matinal quando comparados a todos os braços de tratamento.

Estudos com ZENHALE™ 200/5^{1,4}

Em um estudo de 12 semanas em pacientes com asma persistente e exacerbações de asma anteriores, ZENHALE™ 100/5 e ZENHALE™ 200/5 apresentaram uma melhora maior no VEF1 em comparação com o furoato de mometasona 200 mcg. Os pacientes tratados com ZENHALE™ 200/5 apresentaram um aumento numérico maior no VEF1 seriado em relação à avaliação basal em comparação com os pacientes tratados com ZENHALE™ 100/5 durante o período das 12 semanas de tratamento.

Em uma análise de subgrupos, os pacientes com percentual basal inferior previsto de VEF1 abaixo da média global que receberam ZENHALE™ 200/5 apresentaram um aumento maior no VEF1 em comparação com os pacientes tratados com ZENHALE™ 100/5 na semana 12.

Não houve sinais de redução no efeito broncodilatador de 12 horas com nenhuma das formas (ZENHALE™ 50/5, 100/5 ou 200/5) após 12 ou 26 semanas de tratamento.¹

Referências bibliográficas:

¹SCH 418131 - A 12-week, open-label, evaluator-blind, non-placebo-controlled, active-controlled, parallel group efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol fumarate combination formulation (sch 418131) compared with fluticasone propionate/salmeterol combination formulation in adult and adolescent subjects with persistent asthma previously treated with medium doses of ICS (either alone or in combination with a LABA); Schering-Plough Research Institute; 2008

²SCH 418131 - A 26-week placebo-controlled efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol fumarate combination formulation (sch 418131) compared with mometasone furoate and formoterol monotherapy in subjects with persistent asthma previously treated with low-dose inhaled glucocorticosteroids; Schering-Plough Research Institute; 2008

³SCH 418131 - A 26-week placebo-controlled efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol fumarate combination formulation (sch 418131) compared with mometasone furoate and formoterol monotherapy in subjects with persistent asthma previously treated with medium-dose inhaled glucocorticosteroids; Schering-Plough Research Institute; 2008

⁴SCH 418131 - A 12-week efficacy and safety study of two doses of mometasone furoate/formoterol combination formulation (sch 418131) compared with mometasone furoate monotherapy, in persistent asthmatics previously treated with high-dose inhaled glucocorticosteroids; Schering-Plough Research Institute; 2008

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Grupo farmacoterapêutico

O furoato de mometasona é um glicocorticoide tópico com propriedades antiinflamatórias locais e o formoterol é um potente estimulante beta₂-adrenérgico seletivo.

Mecanismo de ação

ZENHALE™ contém furoato de mometasona e fumarato de formoterol e, portanto, os mecanismos de ação descritos abaixo para cada um dos dois componentes da associação se aplicam ao ZENHALE™.

furoato de mometasona

O furoato de mometasona é um glicocorticoide tópico com propriedades antinflamatórias locais. Os glicocorticoides, assim como o furoato de mometasona, exercem seus efeitos antinflamatórios através de receptores glicocorticoides (RGs). Quando liga-se ao glicocorticoide, o RG heterocomplexo se dissocia e o ligante ativado do RG sofre translocação do citoplasma para o núcleo. O RG ativado pode então regular positivamente a transcrição dos genes antinflamatórios pela ligação às sequências específicas de DNA denominadas elementos de resposta glicocorticoide. No entanto, é mais provável que a capacidade dos glicocorticoides suprimirem a transcrição de genes seja a sua atividade principal para suprimir a inflamação. Neste caso, o RG ativado interage com os fatores de transcrição apolipoproteína 1 (AP 1) ou fator nuclear kappa B (NF- κ B) para regular a expressão do gene negativamente. Além disso, foi demonstrado que os glicocorticoides regulam positivamente expressão de um inibidor do NF- κ B.

fumarato de formoterol

O formoterol é um potente estimulante beta₂-adrenérgico seletivo. Ele exerce um efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas durante 12 horas. O formoterol inibe a liberação de histamina e leucotrienos no pulmão humano sensibilizado passivamente. Em animais de experimentação foram observadas algumas propriedades antinflamatórias, tais como inibição do edema e acúmulo de células inflamatórias.

Efeitos farmacodinâmicos

furoato de mometasona

A afinidade de ligação ao RG corresponde à atividade funcional. O furoato de mometasona apresenta elevada afinidade de ligação ao RG humano e isto leva a seu potente efeito inibidor sobre as células para reduzir a síntese e liberar os mediadores pró-inflamatórios e as citocinas.

O furoato de mometasona inibe significativamente a liberação de leucotrienos dos leucócitos de pacientes alérgicos. Em culturas de células, foi demonstrado que o furoato de mometasona apresenta elevada potência na inibição da síntese e liberação da IL-1, IL-5, IL-6 e TNFalfa; ele também é um potente inibidor da produção das citocinas TH2, IL-4 e IL-5 a partir de células T e CD4+ humanas. Em misturas de leucócitos de pacientes atópicos, o furoato de mometasona foi um inibidor mais potente da produção de leucotrieno do que o dipropionato de beclometasona (BDP).

Foi demonstrado em modelos pré-clínicos, que o furoato de mometasona reduz o acúmulo de células inflamatórias, incluindo eosinófilos, infiltrados nas vias aéreas superiores e inferiores e melhora a função pulmonar após provação de alérgenos. Além disso, o furoato de mometasona reduziu o número de linfócitos e os níveis de RNA mensageiro para as citocinas pró-alergênicas IL-4 e IL-5.

fumarato de formoterol

Estudos in vitro em traqueia de cobaias (guineas pig) indicaram que o formoterol racêmico e seus enantiômeros (D,D)- e (L,L)- são agonistas beta₂-adrenoceptores altamente seletivos. O enantiômero-(L,L) foi 800 a 1000 vezes menos potente do que o enantiômero-(D,D) e não afetou a atividade do enantiômero-(D,D) sobre os músculos traqueais. Não foi demonstrado com base farmacológica o uso preferencial de um dos dois enantiômeros em relação à mistura racêmica.

Segurança Clínica

Em pacientes asmáticos acima de 12 anos de idade, não houve evidência de hipopotassemia ou hiperglicemia significantes em resposta ao tratamento com formoterol após doses de fumarato de formoterol variando entre 10 mcg e 40 mcg de ZENHALETM. Durante os estudos com ZENHALETM não foram observadas alterações relevantes na frequência cardíaca e pressão sanguínea, e os efeitos foram comparáveis àquelas dos componentes utilizados individualmente. Nenhum paciente apresentou um intervalo QTcB (QTc corrigido pela fórmula de Bazett) \geq 500 msec durante o tratamento. Não houve outras anormalidades ou alterações clinicamente relevantes nos dados eletrocardiográficos.

Os efeitos do furoato de mometasona inalado administrado através do ZENHALETM sobre a função adrenal foram avaliados em dois estudos clínicos em pacientes asmáticos. A função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) foi avaliada através da AUC de cortisol plasmático em 24 horas. Foram observadas diminuições no cortisol plasmático relacionadas à dose de ZENHALETM, mas esses efeitos não são considerados clinicamente significativos.

FARMACOCINÉTICA

Em um estudo de dose única, cruzado, não houve evidência de interação farmacocinética entre o furoato de mometasona e o fumarato de formoterol quando administrados em associação (ZENHALETM).

Absorção e biodisponibilidade

furoato de mometasona

Após inalação de dose única e de doses múltiplas de ZENHALETM, o furoato de mometasona (200 a 800 mcg) foi rapidamente absorvido com uma fase prolongada de absorção. Os valores médios da Tmax variaram de 0,50 a 4 horas. A exposição ao furoato de mometasona aumentou com o aumento da dose inalada. O furoato de mometasona absorvido é rapidamente eliminado do plasma com um índice de aproximadamente 12,5 mL/min/kg, independentemente da dose. A t_{1/2} efetiva para o furoato de mometasona após inalação com ZENHALETM foi de 25 horas. Utilizando a exposição no estado de equilíbrio ao furoato de mometasona após inalação com ZENHALETM e após dose única IV de diferentes estudos, estima-se que a biodisponibilidade absoluta foi de aproximadamente 14% em voluntários saudáveis e variou de 5% a 7% em pacientes asmáticos.

fumarato de formoterol:

Após administração de ZENHALETM o formoterol foi rapidamente absorvido com valores médios de Tmax variando de 0,17 a 1,97 horas. Com a variação de dose de 10 a 40 mcg para o formoterol de ZENHALETM, a exposição ao formoterol foi proporcional à dose. A t_{1/2} para o formoterol plasmático foi de 9,1 horas.

Distribuição

furoato de mometasona

Após administração intravenosa em bolo, o volume de distribuição (V_d) no estado de equilíbrio é de 152 L. A ligação in vitro do furoato de mometasona às proteínas plasmáticas é elevada, correspondendo a 98% a 99% na variação de concentração de 5 a 500 ng/mL.

fumarato de formoterol

A ligação do fumarato de formoterol às proteínas plasmáticas foi de 61% a 64%, e a ligação à albumina sérica humana foi de 34%.

Metabolismo

furoato de mometasona

O furoato de mometasona é extensamente metabolizado em todas as espécies pesquisadas. Não foram identificados metabólitos importantes. A proporção de uma dose inalada de furoato de mometasona que é deglutida e absorvida a partir do trato gastrintestinal é extensamente metabolizado em vários metabólitos. Em microsomas hepáticos humanos, o furoato de mometasona é metabolizado em muitos metabólitos, incluindo o furoato de 6-beta-hidroxi-mometasona, que é formado pelo citocromo P-450 3A4.

fumarato de formoterol

O formoterol é eliminado principalmente por metabolismo, sendo que a principal via de biotransformação é a glucoronidação. A o-desmetilação seguida por glucuronidação é uma outra via metabólica. Vias menos importantes envolvem a conjugação do formoterol com sulfatos e a desformilação seguida por conjugação com sulfato. Várias isoenzimas catalizam a glucuronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e a o-desmetilação (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações medicamentosas através da inibição de uma isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe as isoenzimas do sistema citocromo P450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

Eliminação

furoato de mometasona

Uma dose oral marcada radioativamente é excretada principalmente através das fezes (74%) e em menor extensão na urina (8%).

fumarato de formoterol

Após administração oral de 80 mcg de fumarato de formoterol marcado radioativamente em 2 indivíduos saudáveis, 59% a 62% da radioatividade foi eliminada na urina e 32% a 34% nas fezes, durante um período de 104 horas. Em um estudo sobre inalação oral com ZENHALE™, a depuração renal do formoterol a partir do sangue foi de 217 mL/min. Após doses únicas inaladas de formoterol variando de 10 a 40 mcg de ZENHALE™, 6,2% a 6,8% da dose de formoterol foi excretada na urina sob a forma inalterada.

TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

ZENHALE™ contém furoato de mometasona e fumarato de formoterol; portanto os dados de toxicologia não clínica dos componentes individualmente descritos a seguir são válidos para a sua combinação.

A toxicidade observada nos estudos em animais com furoato de mometasona e fumarato de formoterol administrados isoladamente ou em combinação foram efeitos exacerbados de sua atividade farmacológica. Em estudos de toxicidade de inalação durante 2 e 13 semanas realizados em ratos e cães utilizando formulações contendo proporções de 50:5 e 200:5 de furoato de mometasona: fumarato de formoterol di-hidratado, todos os achados foram compatíveis com toxicidades que poderiam ser esperadas com as substâncias ativas individualmente. Não foi observada nenhuma toxicidade nova ou adicional. Não foram observadas interações farmacocinéticas após a administração concomitante dessas duas substâncias ativas.

Mutagênese

furoato de mometasona

O furoato de mometasona não foi mutagênico na avaliação de linfoma em camundongos e na bioavaliação de mutagenicidade em microsomas de mamíferos/*Salmonella/E. coli*. Apenas em doses citotóxicas, o furoato de mometasona produziu um aumento nas aberrações cromossômicas in vitro em culturas de células de ovário de hamster chinês (CHO) na fase de não ativação, mas não na presença de fração S9 de fígado de rato. Entretanto, o furoato de mometasona não induziu aberrações in vitro na avaliação de aberrações cromossômicas em células de pulmão de hamster chinês (CHL), ou in vivo, na avaliação de micronúcleos de eritrócitos de medula óssea de camundongo, na avaliação de clastogenicidade na medula óssea de rato e na avaliação de clastogenicidade da célula germinativa de camundongo macho. O furoato de mometasona também não induziu síntese de DNA não planejada in vivo em hepatócitos de rato. O achado de simples aberrações cromossômicas na fase de não ativação da avaliação da CHO é considerada como sendo relacionada à citotoxicidade e não é considerada como sendo significativa na avaliação de risco do furoato de mometasona por causa dos resultados negativos na fase S9 dessa avaliação, dos resultados negativos em uma segunda avaliação in vitro de aberrações cromossômicas (avaliação de CHL), e, dos resultados negativos em três avaliações cromossômicas in vivo.

fumarato de formoterol

Foram realizados vários testes de mutagenicidade abrangendo uma ampla variação de resultados finais experimentais. Não foram encontrados efeitos genotóxicos em nenhum dos testes realizados in vitro ou in vivo.

Carcinogênese

furoato de mometasona

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Sprague Dawley, foi demonstrado que o furoato de mometasona não aumenta de modo estatisticamente significativo a incidência de tumores com doses inaladas de até 67 mcg/kg (aproximadamente 8 vezes maior que a dose máxima recomendada para administração diária por inalação em adultos, com base na AUC e 2 vezes maior que a dose máxima diária recomendada por inalação em pacientes pediátricos, baseada em mcg/m³). Em um estudo de carcinogenicidade de 19 meses em camundongos Suíços CD-1, foi demonstrado que o furoato de mometasona não aumentou de modo estatisticamente significativo a incidência de tumores com inalação de doses de até 160 mcg/kg (aproximadamente 10 vezes maior que a dose máxima recomendada para administração diária por inalação em adultos, com base na AUC e 2 vezes maior que a dose máxima diária recomendada por inalação em pacientes pediátricos, baseada em mcg/m³).

fumarato de formoterol

Estudos de 2 anos em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico. Camundongos machos tratados com níveis de doses muito elevadas apresentaram uma incidência discretamente maior de tumores benignos de células adrenais subcapsulares. Entretanto, este achado não foi observado em um segundo estudo em camundongos, no qual alterações patológicas em altas doses consistiram de uma incidência aumentada tanto de tumores benignos de músculos lisos no trato genital de fêmeas, quanto tumores de fígado em ambos os sexos. Os tumores de músculos lisos se constituem em efeitos conhecidos dos beta-agonistas administrados em altas doses em roedores. Dois estudos em ratos, abrangendo doses elevadas, mostraram um aumento de leiomiosomas do mesovário. Esses tumores benignos são tipicamente associados com o tratamento de longo prazo de ratos com altas doses de drogas beta₂-adrenérgicas. A incidência aumentada de cistos de ovário e tumores benignos de célula granulosa/tecal também foi observada; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas sobre o ovário de ratas que são muito provavelmente específicos dos roedores. Alguns outros tipos de tumores notados no primeiro estudo utilizando as doses mais elevadas estavam dentro da incidência de uma população de controle histórico e não foram observados no experimento com doses mais baixas. Nenhuma das incidências de tumores foi aumentada em extensão estatisticamente significativa com a dose mais baixa do segundo

estudo em ratos, com uma dose levando a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dose máxima recomendada de formoterol em humanos. Com base nesses achados e na ausência de potencial mutagênico, concluiu-se que o uso do formoterol em doses terapêuticas não apresenta risco carcinogênico.

Danos à fertilidade

furoato de mometasona

Em estudos sobre a função reprodutora, o furoato de mometasona administrado por via subcutânea foi bem tolerado em doses de até 7,5 mcg/kg. Com a dose de 15 mcg/kg, o furoato de mometasona causou gestação prolongada e ocorreu trabalho de parto difícil, com redução na sobrevida das crias e redução do peso ou do ganho de peso corporal. Não houve efeito sobre a fertilidade.

fumarato da formoterol

Os estudos de reprodução em ratos mostraram ausência de alteração da fertilidade em doses orais de até 3 mg/kg (aproximadamente 1.000 vezes maior que a dose máxima diária por inalação recomendada em humanos na base de mg/m²).

Teratogenicidade

furoato de mometasona

Assim como outros glicocorticoides, o furoato de mometasona é teratogênico em roedores e coelhos. Os estudos sobre teratogenicidade foram realizados em ratos, camundongos e coelhos com administrações orais, tópicas e/ou subcutâneas. Os efeitos notados foram hérnia umbilical em ratos, fenda palatina em camundongos e agenesia de vesícula biliar, hérnia umbilical e patas frontais fletidas em coelhos. Houve também redução no peso corporal materno, efeitos sobre o crescimento fetal (menor peso corporal fetal e/ou ossificação atrasada) em ratos, coelhos e camundongos, e redução da sobrevida das crias em camundongos. Em um estudo sobre teratogenicidade em coelhos, na dose oral de 700 mcg/kg, foi observado aumento da incidência de reabsorção e malformações, incluindo fenda palatina e/ou malformações cefálicas (hidrocefalia ou cabeça em forma de cúpula). Falha na gestação foi observada principalmente em coelhos na dose de 2800 mcg/kg.

Outros efeitos

Os estudos pré-clínicos demonstraram que o furoato de mometasona é desprovido de atividade androgênica, antiandrogênica, estrogênica ou antiestrogênica, mas, assim como outros corticosteroides, ele apresenta alguma atividade antiuterogênica e atrasa a abertura vaginal em modelos experimentais em animais com doses elevadas administradas por via oral de 56 mg/kg/dia e 290 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade ao furoato de mometasona, ao fumarato de formoterol di-hidratado ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exacerbações da asma

Durante o tratamento com ZENHALE™ podem ocorrer eventos adversos graves relacionados à asma e exacerbação da doença. Os pacientes devem ser orientados a continuar o tratamento, mas a procurar auxílio médico se os sintomas da asma permanecerem não controlados ou se apresentarem piora após o início do tratamento com ZENHALE™.

O uso de ZENHALE™ não deve ser iniciado em pacientes durante crises de asma que apresentem rápida deterioração ou que potencialmente possam colocar a vida em risco. ZENHALE™ não foi estudado em pacientes com asma com deterioração aguda.

O médico (ou profissional de saúde) deve reavaliar o tratamento da asma se os sintomas persistirem, se forem requeridos aumentos da dose para manter o controle, se as crises de asma não responderem aos broncodilatadores, se houver diminuição do pico de fluxo expiratório, porque este geralmente indica que a condição de base sofreu deterioração. Durante tais crises, deve-se considerar a administração de tratamento corticosteroide adicional.

Crise aguda de asma

ZENHALE™ não é indicado para melhora rápida do broncoespasmo ou outras crises agudas de asma. Em caso de crise aguda, deve ser utilizado um beta₂-agonista de curta duração. Este tipo de medicamento deve sempre estar disponível. Os pacientes devem ser informados da necessidade de procurar auxílio médico imediatamente se sua asma apresentar deterioração súbita.

Uso excessivo de ZENHALE™ e uso com outros beta₂-agonistas de longa duração

ZENHALE™ não deve ser utilizado concomitantemente com outro beta₂-agonista de longa duração.

A dose de ZENHALE™ deve ser individualizada conforme a necessidade dos pacientes e deve ser a dose mais baixa possível para cumprir com o objetivo terapêutico. Ela não deve ser aumentada além da dose máxima recomendada (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Não há evidências de que a administração de ZENHALE™ em quantidades maiores do que as recomendadas aumentam a eficácia.

Candidíase orofaríngea

Durante os estudos clínicos com ZENHALE™, em alguns pacientes, ocorreu candidíase oral, que é associada com o uso de glicocorticoides por inalação. Esta infecção pode requerer tratamento com medicamento antifúngico apropriado e em alguns pacientes a descontinuação do ZENHALE™ poderá ser necessária. Os pacientes devem ser orientados a lavaram a boca após a inalação do ZENHALE™.

Imunossupressão

Recomenda-se cautela no uso de ZENHALE™ em pacientes com infecções tuberculosas ativas ou latentes do trato respiratório, ou infecções fúngicas não tratadas, infecções bacterianas ou virais sistêmicas ou com infecção ocular por herpes simples. Advertir os pacientes que estão recebendo medicamentos contendo corticosteroides ou outros imunossupressores a respeito do risco de exposição a determinadas infecções (por exemplo, varicela, sarampo) e da importância de obter orientação médica se tal exposição ocorrer. Isto é particularmente importante em crianças.

Substituição de um tratamento corticosteroide sistêmico

É necessária particular atenção aos pacientes que estão substituindo um tratamento com corticosteroides sistemicamente ativos por ZENHALE™, porque ocorreram óbitos devidos à insuficiência adrenal em pacientes asmáticos durante e depois da substituição de corticosteroides sistêmicos por corticosteroides de uso por inalação, menos disponíveis sistematicamente. Após a retirada de corticosteroides sistêmicos, são requeridos vários meses para recuperar a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA). Durante períodos de estresse, incluindo traumatismos, cirurgias ou infecções, ou uma crise grave de asma, os pacientes submetidos à

substituição de corticosteroides sistêmicos irão requerer tratamento suplementar com um curto período de corticosteroides sistêmicos, os quais são gradativamente escalonados a medida em que os sintomas regredem. Recomenda-se que tais pacientes carreguem um suprimento de corticosteroides orais e um cartão de advertência indicando sua necessidade e a dose recomendada de corticosteroide sistêmico durante períodos estressantes. Recomenda-se a realização de teste periódico da função adrenocortical, particularmente a medida de níveis plasmáticos de cortisol de manhã cedo. A transferência de pacientes do tratamento com corticosteroides sistêmicos por ZENHALE™ pode desmascarar condições alérgicas preexistentes anteriormente suprimidas pelo tratamento corticosteroide sistêmico. Se isto ocorrer, recomenda-se tratamento sintomático.

Efeitos sistêmicos dos corticosteroídes

Podem ocorrer efeitos sistêmicos dos corticosteroídes inalados, particularmente em doses elevadas prescritas por períodos prolongados. É muito menos provável que ocorram esses efeitos do que com o uso de corticosteroídes orais. Os possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, atraso no crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma. Portanto, é importante que a dose de ZENHALE™ seja titulada no nível mais baixo em que o controle eficiente da asma possa ser mantido.

Raros casos de catarata e glaucoma foram relatados com o uso do furoato de mometasona.

Supressão adrenal: ZENHALE™ geralmente permite o controle dos sintomas de asma com menos supressão da função do eixo HHA do que doses orais terapeuticamente equivalentes de prednisona. Ao utilizar corticosteroídes por inalação, é possível a ocorrência de supressão adrenal clinicamente significativa, especialmente após tratamento com doses acima das doses recomendadas. Isto deve ser considerado durante os períodos de estresse ou cirurgia eletiva, quando poderá ser necessário o uso adicional de corticosteroídes sistêmicos. Entretanto, durante os estudos clínicos, os efeitos do ZENHALE™ (em doses de furoato de mometasona de 800 mcg/dia) sobre o cortisol plasmático não foram clinicamente significativos.

Broncoespasmo induzido pela inalação

Assim como outros tratamentos por inalação, o potencial para broncoespasmo induzido pela inalação deve ser considerado. Se ocorrer, a preparação deve ser suspensa imediatamente e substituída por um tratamento alternativo.

Condições concomitantes

ZENHALE™, assim como outros produtos contendo beta₂-agonistas, deve ser utilizado com cautela em pacientes com 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 conhecido ou suspeito do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; ver "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Hipototassemia e hiperglicemia

Pode ocorrer hipototassemia potencialmente grave como resultados do tratamento beta₂-agonista. A hipototassemia pode aumentar a sensibilidade para arritmias cardíacas. Recomenda-se particular cautela em pacientes com asma grave, uma vez que a hipototassemia pode ser potencializada pela hipoxia e tratamento concomitante (ver "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). Em tais situações, recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitorização adicional da glicemia em pacientes diabéticos.

Gravidez

Categoria C.

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

Não foram realizados estudos adequados bem controlados de ZENHALE™ em mulheres durante a gestação. Estudos em animais com o furoato de mometasona, assim como para outros glicocorticoides, mostram que há toxicidade reprodutiva; no entanto, o potencial risco para humanos é desconhecido. ZENHALE™ não deve ser utilizado durante a gestação a menos que os potenciais benefícios para a mãe justifiquem o potencial risco para o feto. Recém-nascidos de mães que receberam corticosteroídes durante a gestação devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de hipoadrenalinismo.

Assim como para outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, devido ao efeito relaxante muscular uterino.

Lactação

Não se dispõe de dados de estudos bem controlados em humanos sobre o uso de ZENHALE™ em mães durante o período de amamentação. O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes e outros corticosteroídes são excretados no leite humano. Com base nos dados de cada um dos componentes, a decisão de continuar ou descontinuar o tratamento com ZENHALE™ deve ser tomada levando em conta o benefício da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento com ZENHALE™ para a mãe.

População pediátrica

População pediátrica <12 anos de idade: A segurança e eficácia de ZENHALE™ não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos, a administração concomitante de ZENHALE™ e outros medicamentos, tais como beta₂-agonistas de curta duração e corticosteroídes intranasais, não resultou em aumento da frequência das reações adversas. Não foram realizados estudos específicos sobre interações medicamentosas do ZENHALE™. Espera-se que as interações com as drogas da combinação reflitam aquelas dos componentes individualmente.

cetoconazol:

A administração concomitante de furoato de mometasona por inalação com o potente inibidor da enzima CYP3A4 cetoconazol, causa um aumento na concentração plasmática do furoato de mometasona.

Agentes adrenérgicos:

A administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potencializar os efeitos indesejáveis do formoterol.

Derivados xantínicos e diuréticos:

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, ou com diuréticos não poupadores de potássio, pode potencializar o possível efeito hipotassêmico dos beta₂-agonistas (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos e drogas que sabidamente prolongam o intervalo QTc:

O formoterol, assim como outros beta₂-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes que estão sendo tratados com drogas tais como a quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazina, terfenadina, astemizol, macrolídeos, inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos, ou outras drogas que sabidamente prolongam o intervalo QTc, porque a ação dos agonistas adrenérgicos sobre o sistema cardiovascular pode ser potencializada por esses agentes. Drogas que sabidamente prolongam o intervalo QTc aumentaram o risco de arritmia ventricular (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito do formoterol. Portanto, o formoterol não deve ser administrado concomitantemente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo soluções de uso oftalmico) a menos que existam razões obrigatórias para o seu uso.

Hidrocarbonetos halogenados:

Há um risco elevado de arritmias em pacientes que recebem concomitantemente anestesia com hidrocarbonetos halogenados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é de 21 meses a partir da data de fabricação.

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.

A suspensão pressurizada está contida em um cilindro de alumínio provido de uma válvula dosimétrica que deve ser testada antes do primeiro uso, e também subsequentemente, se o dispositivo deixar de ser utilizado por 5 dias ou mais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ZENHALE™ deve apenas ser utilizado por inalação oral. O paciente deve ser orientado a lavar a boca com água sem ingeri-la, após cada administração.

Modo de usar

Antes de usar o ZENHALE™, ler todas as instruções e só usar conforme as instruções.

Pecas do ZENHALE™

O inalador ZENHALE™ possui duas peças principais – o cilindro de alumínio que contém o medicamento e o acionador de plástico azul que nebuliza o medicamento a partir do cilindro. O inalador também tem uma tampa verde que cobre o bocal do acionador (ver “Figura 1”). O inalador comporta 120 atomizações.

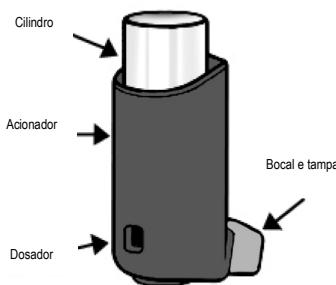


Figura 1

O inalador possui um dosador localizado no acionador plástico. O visor do dosador irá mostrar o número de atomizações de medicamento restantes. O dosador mostrará, inicialmente, “124” atomizações restantes. Cada vez que o cilindro for pressionado, um jato de medicamento será espargido e o dosador diminuirá um número. O dosador parará a contagem em 0 (zero).

Recomenda-se não retirar o cilindro do acionador porque a reinserção pode gerar uma contagem regressiva e/ou descarregar uma atomização.

Usar o cilindro do ZENHALE™ somente com o acionador fornecido com o produto. As peças do inalador de ZENHALE™ não devem ser usadas com peças de outros dispositivos inaladores.

Antes de usar o ZENHALE™

RETIRAR A TAMPA DO BOCAL DO ACIONADOR (ver “Figura 2”). Verificar se o bocal apresenta objetos estranhos, antes de usar. Conferir se o cilindro está completamente inserido no acionador.

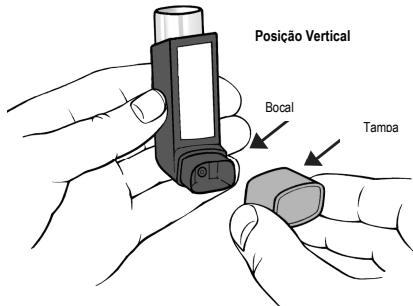


Figura 2

É preciso FAZER O PREPARO DO INALADOR NO AR, NA PRIMEIRA VEZ EM QUE ELE FOR USADO - Preparar o inhalador fazendo quatro atomizações no ar, para o lado oposto à sua face. Agitar bem o inhalador antes de cada uma dessas atomizações de preparo. Depois dessas quatro atomizações, o dosador deverá estar indicando “120”. Também será necessário FAZER O PREPARO DO INALADOR, QUANDO ELE FICAR MAIS DE CINCO DIAS SEM USO fazendo as quatro atomizações, como indicado acima.

Modo de usar o ZENHALE™

1. RETIRAR A TAMPA DO BOCAL DO ACIONADOR (ver “Figura 2”). Verificar se o bocal tem algum objeto estranho, antes de usar. Conferir se o cilindro está completamente inserido no acionador.
2. AGITAR BEM O INALADOR imediatamente antes de usar.
3. EXPIRAR O MÁXIMO POSSÍVEL PELA BOCA expelindo a maior quantidade de ar dos pulmões. Segurar o inhalador na posição vertical e coloque o bocal na boca (ver “Figura 3”). Feche os lábios sobre o bocal.



Figura 3

4. ASPIRAR PROFUNDA E LENTAMENTE PELA BOCA, PRESSIONANDO COM FIRMEZA O TOPO DO CILINDRO, ATÉ QUE ELE PARE DE DESLIZAR NO ACIONADOR. Retirar o dedo do cilindro.
5. Ao terminar de aspirar, PRENDER A RESPIRAÇÃO por uns dez segundos. Retirar o inhalador da boca e voltar a respirar pelo nariz, mantendo a boca fechada.
6. Para administrar a segunda atomização, esperar pelo menos **30 segundos**, voltar a agitar bem o inhalador e repetir os passos 3 a 5.
7. Recolocar a tampa do bocal imediatamente após o uso.
8. Depois de fazer as duas atomizações, lavar bem a boca com água e não engolir essa água.

Quando o ZENHALE™ deve ser substituído

- Quando o dosador chegar a 20, é preciso repor o medicamento ou prescrever uma nova receita de ZENHALE™ ao paciente.
- Descartar o ZENHALE™ quando o dosador chegar a 0, indicando o número de atomizações usadas conforme indicado na embalagem e/ou na bula. O inhalador pode não parecer vazio, e pode continuar funcionando, mas a quantidade certa de medicamento não será liberada se continuar a usar o aparelho depois de ele ter zerado.
- Nunca tente trocar os números do dosador, nem retirá-lo do acionador.
- Não use o inhalador depois da data de vencimento.

Como limpar o ZENHALE™

O bocal deve ser limpo esfregando um pano seco, a cada 7 dias de uso.

Instruções para limpeza de rotina:

- Retirar a tampa do bocal. Esfregar as superfícies interna e externa do bocal com um pano seco, sem fiapos, ou com uma peça de tecido-não-tecido. Voltar a colocar a tampa do bocal, depois da limpeza.
- Não tentar desentupir o acionador com objetos como agulha, clipe, alfinete.
- **Não lavar e nem colocar nenhuma peça do inhalador na água ou em outro líquido.**

Posologia

ZENHALE™ deve ser administrado em duas atomizações, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite) por inalação oral. A dose recomendada para o tratamento com ZENHALE™ com base no tratamento antiasmático prévio é fornecida na Tabela 2.

Tabela 2: Posologia recomendada para ZENHALE™

Tratamento prévio	Dose recomendada	Dose máxima diária recomendada
Corticosteroides por inalação em dose média	ZENHALE™ 100/5, 2 atomizações 2 vezes ao dia	400/20 microgramas
Corticosteroides por inalação em dose elevada	ZENHALE™ 200/5, 2 atomizações 2 vezes ao dia	800/20 microgramas

Para pacientes que não receberam glicocorticosteroides por inalação previamente, mas cuja gravidade da doença requer início de tratamento com dois tratamentos de manutenção, dependendo da gravidade da asma, as doses recomendadas incluem ZENHALE™ 100/5 ou ZENHALE™ 200/5, em duas atomizações duas vezes ao dia.

Duração do tratamento

Tratamento de manutenção de longo prazo da asma, duas vezes ao dia.

Dose máxima diária

A dose máxima diária recomendada é de duas atomizações de ZENHALE™ 200/5 duas vezes ao dia para pacientes acima de 12 anos de idade. Se os sintomas surgirem entre as administrações, para obter melhora imediata, deve ser administrado um beta₂-agonista de curta duração por inalação. Após a obtenção de estabilização da asma, é desejável proceder à titulação da dose para atingir a menor dose eficaz possível. Os pacientes devem ser reavaliados regularmente pelo médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A experiência clínica mostrou que em quatro estudos com duração de 12 a 52 semanas, envolvendo 1132 pacientes tratados com ZENHALE™ 50/5, 100/5 ou 200/5, as reações adversas relatadas mais frequentemente foram disfonia (1,4%), candidíase oral (1,2%) e cefaleia (1,2%). Esses e outros efeitos indesejáveis relatados nesses estudos clínicos estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 3: Reações adversas relatadas durante estudos clínicos de ZENHALE™

Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100, < 1/10$); incomuns ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raras (< 1/10.000)

Classe de órgãos e sistemas	Evento adverso	Frequência
Infecções e infestações	Candidíase oral Faringite	Comum Incomum
Distúrbios do sistema imune	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações: Broncoespasmo Dermatite alérgica Urticária	Rara Rara Incomum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia Nervosismo*	Incomum Rara
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Tremor, tontura*	Comum Incomum
Distúrbios oculares	Distúrbios do cristalino*† Pressão intraocular aumentada*	Incomum Rara
Distúrbios cardíacos	Taquicardia, palpitações	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Disfonia Dor faringolaríngea, irritação da garganta	Comum Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, boca seca	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares*	Incomum
Pesquisas	Eletrocardiograma: QT prolongado	Rara

*Relatado no estudo de 52 semanas.

†Medido por alteração ≥ 1 ponto na Classificação de Opacidade do Cristalino, Versão III (LOCS III). Não foram relatadas incidências de catarata subcapsular posterior.

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas após a comercialização de ZENHALE™ ou após a comercialização do furoato de mometasona inalatório ou do fumarato de formoterol inalatório: hipocalêmia; hiperglicemias; angina pectoris; arritmias cardíacas, por exemplo, fibrilação atrial, extra-sistoles ventriculares, taquiarritmia; reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, angioedema e reação anafilática; agravamento da asma, que pode incluir tosse, dispneia, sibilo e broncospasmo.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos 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.

10. SUPERDOSE

ZENHALE™ contém a combinação de furoato de mometasona com fumarato de formoterol; portanto, os riscos associados com a superdose de cada componente descritos abaixo são aplicáveis ao ZENHALE™.

Sintomas:

furoato de mometasona

A administração por via oral ou por inalação de doses excessivas de corticosteroides pode levar à supressão da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

fumarato de formoterol

É provável que uma superdose de fumarato de formoterol produza efeitos que são típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos: náusea, vômitos, cefaleia, tremor, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipototassemia, hiperglicemias, hipertensão.

Tratamento:

É indicado o tratamento sintomático e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. O uso de betabloqueadores cardioseletivos pode ser considerado, mas apenas sob supervisão de um médico e com extrema cautela, uma vez que o uso de medicamento bloqueador beta-adrenérgico pode provocar broncoespasmo. A monitoração da função adrenal deve ser incluída como parte do tratamento.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0195

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Registrado e importado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

Central de Relacionamento
0800-0122232

Fabricado por: 3M Health Care Ltd., Loughborough, Reino Unido

Embaldado por: Organon (Ireland) Ltd., Swords, Irlanda

Venda sob prescrição médica.

ZENHALE_BU12_032014_VPS

