



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Anexo A

CLENIL® COMPOSITUM HFA

dipropionato de beclometasona sulfato de salbutamol

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Suspensão com Propelente (Aerossol)

50 mcg/dose + 100 mcg/dose



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Clenil® Compositum HFA
dipropionato de beclometasona
salbutamol

APRESENTAÇÕES

Suspensão aerossol.

Frasco contendo 200 doses (jatos), acompanhado de inalador (dispositivo para aplicação oral em forma de L).

Cada dose contém 50 mcg de dipropionato de beclometasona e 100 mcg de salbutamol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Clenil® Compositum HFA 50 + 100 mcg

Cada dose (jato) contém:

Dipropionato de beclometasona50 mcg

Salbutamol (na forma de sulfato de salbutamol)100 mcg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clenil® Compositum HFA é destinado ao tratamento da asma brônquica e da DPOC (doenças pulmonares obstrutivas crônicas), com componente asmático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Há duas grandes classes de terapia inalatória para o tratamento de doença obstrutiva das vias respiratórias: agentes broncodilatadores e anti-inflamatórios. Entre os agentes anti-inflamatórios atualmente disponíveis, o dipropionato de beclometasona (BDP), é um glicocorticosteroide ativo sintético estabelecido e amplamente utilizado topicamente em inalação desde 1972. O salbutamol é um broncodilatador utilizado mundialmente há décadas e esses dois medicamentos são os únicos medicamentos antiasmáticos incluídos na lista medicamentos essenciais da WHO.

A utilização de corticosteroides inalatórios (ICS) como tratamento de primeira linha para pacientes, exceto aqueles com asma intermitente, é firmemente estabelecida pelas diretrizes atuais (*GINA, 2008*) e comumente utilizado na clínica diária. Contudo, muitos pacientes tratados com ICS continuam apresentando sintomas e exacerbações de asma.

O uso do ICS no estágio precoce, com a adição de broncodilatadores de ação rápida (medicamentos de resgate), é agora reconhecido como uma abordagem bem estabelecida ao tratamento de asma com anti-inflamatórios, no intuito de prevenir em longo prazo o comprometimento irreversível da função pulmonar. De acordo com as diretrizes internacionais, esses medicamentos devem ser utilizados como terapia de primeira linha, tanto para adultos quanto para crianças, com exceção de casos muito leves da condição (*GINA, 2008*).

O uso de um corticosteroide ativo para aplicação tópica em associação com um broncodilatador β_2 adrenérgico encontra sua justificativa, principalmente, no fato de que dois princípios ativos são capazes de antagonizar distintamente dois tipos de eventos que são estritamente interdependentes, a saber: eventos inflamatórios, celulares e proliferativos e os eventos associados à anafilaxia e broncoespasmo. A relação próxima entre as duas classes de eventos representa o estado da hiper-reatividade e hiper-responsividade.

Há muitas razões que formam a justificativa farmacodinâmica para associar o BDP com salbutamol para a administração por inalação. A validade da justificativa também foi confirmada por seu sucesso estabelecido por mais de uma década de prática clínica.

Os seguintes fatores contribuem para a justificativa da combinação:

- a) O efeito broncodilatador de β_2 estimulantes é reforçado pelos corticosteroides (*Geddes et al., 1974; Lampa et al., 1985*).
- b) Os corticosteroides reduzem a dessensibilização do receptor β devido ao uso prolongado de β agonistas, um fator que pode reduzir ou inibir completamente não apenas a respostas aos β agonistas, como também pode causar mal-uso ou superdose. Este efeito é exercido tanto por meios bioquímicos (aumento de AMPc) quanto pelo aumento do número de receptores β (*Svedmir, 1982; Davies et al, 1983*).

- c) O BDP pode aumentar a densidade do adrenoceptor β_2 e prevenir sua regulação negativa causada pela exposição prolongada aos β_2 agonistas e/ou inflamação grave das vias aéreas, enquanto o salbutamol pode promover a localização nuclear de receptores de glicocorticoides com consequente aumento da supressão de liberação de mediadores inflamatórios (*Davies et al, 1983; Profita et al, 2005*).
- d) A redução no broncoespasmo "agudo" produzido pelos β agonistas após a inalação também favorece a penetração de esteroides na árvore brônquica e especialmente nas vias respiratórias menores, melhorando assim sua efetividade tópica e seu efeito anti-inflamatório durante o tratamento.
- e) A ação anti-inflamatória do corticosteroide permite que o β estimulante exerça ação de maneira mais rápida e eficaz.
- f) O sinergismo entre os dois componentes antagoniza a anafilaxia e a liberação dos mediadores responsáveis pela broncoconstrição, e produz efeito anti-inflamatório e antiedema.
- g) A administração simultânea dos dois ingredientes ativos diferentes reduz os riscos de abuso ou superdose devido a uma ingestão excessiva do β estimulante isolado (dessensibilização, tolerância).

Além disso, recentemente, um estudo clínico (*Papi et al, 2007*) demonstrou que, em pacientes com asma leve, o uso do BDP inalado (250 mcg) e salbutamol (100 mcg) em um único inalador (usando o propelente CFC) é tão efetivo quanto o uso regular de BDP inalado (250 mcg duas vezes ao dia) e está associado com a dose cumulativa menor de 6 meses do ICS.

Referências Bibliográficas:

Global Initiative for Asthma (GINA 2008).

Geddes BA, Jones TR, Dvorsky RJ, Lefcoe NM: *Interaction of glucocorticoids and bronchodilators on isolated guinea pig tracheal and human bronchial smooth muscle*. Am Rev Respir Dis 1974; 110 (4): 420-427.

Davies AO, Lefkowitz RJ: *In vitro desensitization of beta adrenergic receptors in human neutrophils. Attenuation by corticosteroids*. J Clin Invest 1983; 71 (3): 565-571.

Papi A, Caramori G, Adcock IM, Barnes PJ: *Rescue treatment in asthma. More than as-needed bronchodilation*. Chest 2009; 135 (6): 1628-1633.

Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Crimi N, Vignola AM, Morelli P, Nicolini G, Fabbri LM; BEST Study Group. *Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma*. N Engl J Med 2007; 356 (20): 2040-2052.

Profita M, Gagliardo R, Di Giorgi R, Pompeo F, Gjomarkaj M, Nicolini G, Bousquet J, Vignola AM: *Biochemical interaction between effects of beclomethasone dipropionate and salbutamol or formoterol in sputum cells from mild to moderate asthmatics*. Allergy 2005; 60 (3): 323-329.

Svedmir N: *Effects of glucocorticoids on the airways*. Eur J Resp Dis 1982; 63 (Suppl. 122): 48.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Clenil[®] Compositum HFA é uma associação de broncodilatador, o salbutamol, com um corticosteroide de ação tópica, o dipropionato de beclometasona. O salbutamol é caracterizado por uma rápida e segura ação antiespasmódica brônquica, que determina uma pronta melhora da função respiratória. A ação do salbutamol se dá na musculatura brônquica, sem provocar, normalmente, efeito cardiocirculatório indesejável.

De outra parte, o dipropionato de beclometasona controla a hiperatividade brônquica, reduzindo o edema e a hipersecreção, inibindo progressivamente o surgimento do broncoespasmo. Portanto, os dois princípios ativos se completam e se potencializam.

A atividade do dipropionato de beclometasona é limitada ao nível da árvore brônquica sem causar efeito geral e, portanto, sem inibir a função suprarrenal. A fim de obter pleno sucesso terapêutico, é importante que o paciente siga atentamente a instrução de uso e aprenda a inalar corretamente o medicamento.

Clenil[®] Compositum HFA é indicado no tratamento regular da asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica, com componente asmático, para prevenir o aparecimento e aumento da frequência de ataques asmáticos.

Propriedades farmacocinéticas

Após a inalação de salbutamol (0,04 a 0,10 mg), o pico plasmático aparece por volta de 3 a 5 horas. Cerca de 83% da dose inalada é excretada na urina, sendo 70% na forma de salbutamol e 30% na forma de seu metabólito salbutamol-o-fenil-glicuronídeo. Os estudos cinéticos mostraram que após a inalação de uma dose elevada de beclometasona, somente 20 a 25% do medicamento é absorvido. Uma parte da dose é ingerida e excretada nas fezes e, a quantidade absorvida na circulação é metabolizada pelo fígado para monopropionato e beclometasona álcool, sendo posteriormente excretada como metabólitos inativos na bile e urina.

Clenil[®] Compositum HFA, devido à presença do ativo salbutamol, tem início de ação rápido, dentro de 3 a 5 minutos, que se prolonga em média por 4 horas. Por sua vez, os efeitos relacionados ao dipropionato de beclometasona se manifestam em um prazo maior (1 a 2 semanas) depois do início do tratamento, com importante ação sobre o processo inflamatório e prevenindo a ocorrência de broncoconstrição.

Segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

DL50 (ratos, por via intratraqueal): a maior dose possível (6,2 mg/kg de BDP + 12,4 mg/kg de Salbutamol).

A associação não apresenta toxicidade;

DL50 (ratazana, por IV): 51,3 mg/kg de BDP + 102,7 mg/kg de Salbutamol;

DL50 (rato, oral): 1407 mg/kg de BDP + 2814 mg/kg de Salbutamol.

Toxicidade crônica

A administração da associação por via inalatória em ratos (n=26), e em cães (n=26), foi bem tolerada até doses muito acima das previstas na terapia.

A administração do aerossol por 14 dias em cães não apresentou qualquer manifestação de intolerância local.

Toxicidade fetal e estudo dos efeitos sobre a fertilidade

Estudos realizados em ratos e coelhos demonstraram que a combinação do medicamento **Clenil[®] Compositum HFA** inalado não causa nenhum efeito adverso sobre a atividade reprodutiva.

Mutagênese

O produto não é mutagênico.

Dados pré-clínicos sobre o propelente HFA-134a não revelaram riscos especiais para os seres humanos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clenil[®] Compositum HFA é contraindicado para pacientes sensíveis a quaisquer dos princípios ativos ou demais componentes da fórmula. Hipersensibilidade ao álcool.

Deve-se evitar o uso do produto em pacientes com infecções virais ou tuberculose pulmonar.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

O medicamento não é recomendado para uso nos três primeiros meses de gravidez e durante a lactação. A relação risco/benefício deverá ser avaliada pelo médico.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Clenil® Compositum HFA deve ser usado apenas no período inicial e não para o tratamento prolongado (não é recomendado para uso contínuo por mais de dez dias).

O uso, especialmente por períodos prolongados, pode levar a fenômenos de sensibilização e, excepcionalmente, a efeitos colaterais sistêmicos. Em qualquer um dos casos, é necessário suspender o tratamento e estabelecer terapia adequada.

O uso de corticoide por via inalatória não deve ultrapassar as doses aconselhadas: em caso de broncoespasmo persistente, é oportuno utilizar beta2-agonista se necessário.

A conduta do tratamento, em pacientes que já utilizam corticoides sistêmicos, exige precauções especiais e monitoramento, uma vez que a recuperação da função adrenal, suprimida pela terapia prolongada com corticosteroide sistêmico, é lenta. Inicialmente, **Clenil® Compositum HFA** deve ser administrado concomitantemente com o tratamento sistêmico; então, o tratamento sistêmico deve ser progressivamente reduzido e o paciente regularmente monitorado (em particular, o teste da função adrenal deve ser periodicamente realizado), para ajustar a posologia do **Clenil® Compositum HFA** de acordo com os resultados obtidos. Pacientes em recuperação da função adrenal podem precisar de esteroides sistêmicos durante períodos de estresse ou ataques de asma severa.

Depois de altas doses do medicamento, por períodos prolongados, pode-se observar certo grau de atrofia adrenal.



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Simpaticomiméticos devem ser utilizados com precaução em doentes que podem ser particularmente sensíveis aos seus efeitos.

Em pacientes com doenças cardíacas coronarianas, arritmia, hipertensão arterial, glaucoma, hipertireoidismo, feocromocitoma, diabetes e hipertrofia prostática, o produto deve ser usado somente quando absolutamente necessário.

Existem evidências na literatura de raros casos de isquemia miocárdica associada ao uso de salbutamol. Pacientes com problemas cardíacos já existentes (por exemplo, doenças isquêmicas do coração, taquiarritmias ou insuficiência cardíaca grave), que recebem salbutamol para tratamento de doenças respiratórias, devem ser aconselhados a notificar ao médico casos de dor no peito ou sintomas de agravamento da doença cardíaca.

Alguns efeitos sistêmicos podem ocorrer após o tratamento com corticosteroides inalados, especialmente se prescritos em doses elevadas por longos períodos. Tais efeitos são menos prováveis de ocorrer do que quando se usa corticosteroides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem síndrome de Cushing, aparência Cushingóide, supressão adrenal, incluindo o atraso do crescimento, em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma, e mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão e agressividade (particularmente em crianças).

Por isso, é importante que a dose de corticoide inalatório seja determinada com o objetivo de adequação de uma dose mínima eficaz, para controle da asma, e esta seja revisada regularmente.

Ocorreram raros casos de crise adrenal aguda em crianças expostas a doses mais elevadas do que o recomendado (cerca de 1000 mcg/dia) por períodos prolongados (vários meses ou anos). Os primeiros sintomas de insuficiência adrenal são inespecíficos e incluem anorexia, dor abdominal, perda de peso, fadiga, cefaleias, náuseas, vômitos. Por sua vez, os sintomas específicos, em caso de tratamento com corticosteroides inalados, incluem hipoglicemia, com diminuição do estado de consciência e / ou convulsões.

Situações que poderiam resultar em crise adrenal são: trauma, cirurgia, infecção e redução rápida da dose. Os pacientes que recebem altas doses devem ser cuidadosamente avaliados e ter sua dose gradualmente reduzida. A monitorização da função suprarrenal também pode ser necessária.

Os pacientes devem ser advertidos de que este produto contém uma pequena quantidade de etanol (cerca de 5 mg por dose), porém a quantidade normal de dosagem de etanol é irrelevante e não constitui um risco para o paciente.

O uso prolongado poderá permitir a instalação de monilíase orofaríngea, que poderá ser tratada normalmente com alcalinizantes ou antimicóticos locais, sem a interrupção do tratamento.

Um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que recebem corticosteroides inalados. Há evidências de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas isso não foi demonstrado de forma conclusiva em todos os estudos. Não há evidência clínica conclusiva para diferenças intraclases na magnitude do risco de pneumonia entre produtos corticosteroides inalados. Os fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC incluem tabagismo, idade avançada, baixo índice de massa corporal (IMC) e DPOC grave.

Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. Se algum paciente apresentar sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como a coriorretinopatia serosa central, que têm sido notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

Estudos clínicos comparativos não demonstraram evidências que **Clenil® Compositum HFA** produza alterações da atenção, na capacidade de reação e na habilidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas potencialmente perigosas e que exijam atenção.

Administração durante a gravidez ou aleitamento:

Clenil® Compositum HFA não é recomendado para uso nos três primeiros meses de gravidez. A decisão de administração ao paciente deverá ser avaliada em relação ao risco/benefício.

Não recomendado para uso durante a lactação.

Crianças cujas mães receberam doses consideráveis de corticosteroide inalatório durante a gravidez, devem ser cuidadosamente monitoradas para detecção de um possível hipoadrenalismo.

Não há nenhuma experiência ou dados sobre a segurança de propelente HFA-134a na gravidez ou durante o aleitamento em seres humanos. No entanto, estudos sobre os efeitos do HFA-134a na função

reprodutiva e desenvolvimento embrionário em animais não mostraram efeitos adversos clinicamente significativos.

Portanto, é improvável que ocorram efeitos adversos nos seres humanos.

O medicamento não é recomendado para uso nos três primeiros meses de gravidez e durante a lactação. A relação risco/benefício deverá ser avaliada pelo médico.

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.

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

Clenil® Compositum HFA 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.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Clenil® Compositum HFA possui interação medicamentosa com medicamentos beta bloqueadores (por exemplo, propranolol).

Os pacientes devem ser avisados que o medicamento contém pequena porcentagem de álcool. Em doses normais, não há risco para os pacientes.

Não existem interações conhecidas com álcool e nicotina até o momento. Não foram detectadas até o momento alterações em exames laboratoriais, possivelmente por ser um medicamento de ação local com pequena absorção sistêmica.

O dipropionato de beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que os outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis. No entanto, a possibilidade de efeitos

sistêmicos com o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, é aconselhável o cuidado e o acompanhamento adequado com o uso de tais medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Guarde o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). A lata de **Clenil® Compositum HFA** é pressurizada; não tentar furá-la, quebrá-la ou queimá-la mesmo quando vazia. Não expor a fontes de calor.

O prazo de validade é de 24 meses.

Se o seu inalador é novo ou não tiver sido utilizado por três dias ou mais, agitar bem e liberar um jato para se certificar de que está funcionando perfeitamente.

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.

Clenil® Compositum HFA é uma lata pressurizada cujo jato, uma névoa incolor, tem leve odor e sabor alcoólico.

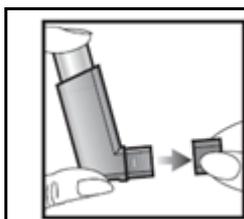
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

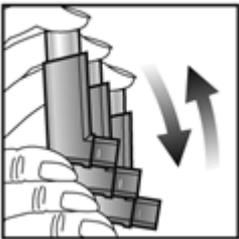
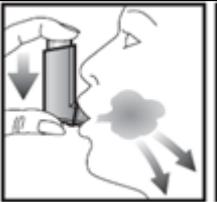
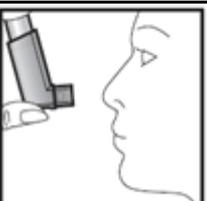
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LEIA ATENTAMENTE AS INSTRUÇÕES PARA O USO CORRETO.

Instruções de Uso do Inalador (Dispositivo em L):



1- Tirar a tampa de proteção do inalador e verificar se o bocal está limpo, livre de poeira, sujeira ou objetos estranhos;

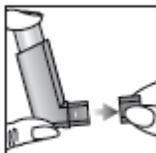
	2-Agitar vigorosamente, sem apertar;
	3- Segurar o inalador na posição vertical, com o bocal na parte de baixo, como indicado na figura, e expirar (soltar a respiração) o mais devagar e profundamente possível;
	4- Colocar o bocal do inalador entre os lábios bem fechados, mas não morder o bocal;
	5- Inspirar, devagar e profundamente, somente através da boca e, ao mesmo tempo, apertar firmemente o frasco, apenas uma vez, para liberar a dose;
	6- Terminada a inalação, segurar a respiração o maior tempo possível e depois, remover o inalador da boca e respirar normalmente. Não respire no inalador;
	7- Após o uso, fechar o inalador com a tampa de proteção.

O inalador deve estar sempre limpo. A limpeza deve ser efetuada conforme as instruções de limpeza descritas abaixo.

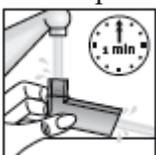
Instruções de Limpeza do Inalador (Dispositivo em L):

O dispositivo deve ser limpo pelo menos a cada três dias a partir do início da sua utilização. Manter a limpeza do dispositivo é extremamente importante para impedir o bloqueio devido à obstrução. Se a limpeza não é feita regularmente conforme descrito abaixo, o dispositivo pode não funcionar corretamente:

1. Remover a tampa protetora de plástico e o recipiente metálico:



2. Lavar com água morna por um minuto a partir da parte inferior do corpo do dispositivo de plástico, posicionando-o sob o fluxo de água corrente, como representado na figura;



3. Lavar com água morna por mais um minuto a partir da parte superior do dispositivo, colocando-o sob o fluxo de água, conforme representado na figura;



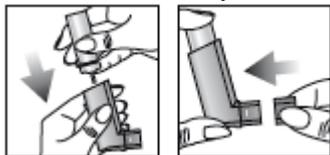
4. Cuidadosamente, remover a água que permanece no interior do dispositivo de plástico, batendo com moderação e repetidamente contra uma superfície dura, tal como mostrado na figura abaixo. Certifique-se de que a água não permaneça na cavidade central do dispositivo de plástico e na haste onde se encaixa o recipiente metálico;



5. Secar completamente dentro e fora do dispositivo de plástico, deixando por uma noite sem o recipiente metálico e capa de protecção, ou utilizando um jato de ar quente. Certifique-se de que o bocal está completamente seco antes do uso.



6. Colocar o recipiente metálico e tampa de proteção no dispositivo de plástico.



IMPORTANTE:

Não use o dispositivo de plástico ainda molhado. Certifique-se que ele está completamente seco antes de usá-lo. A utilização do dispositivo molhado pode promover a obstrução do jato.

Se o inalador falhar e não houver a liberação do jato, executar as etapas de 1 a 6 do procedimento de limpeza. Após a limpeza, dispensar uma dose no ar para verificar se o dispositivo foi desobstruído.

Posologia:

Em relação à duração do tratamento, **Clenil® Compositum HFA** deve ser usado apenas no período inicial e não para o tratamento prolongado (não é recomendado para uso contínuo por um período de mais de dez dias).

O medicamento é de USO INALATÓRIO (ORAL).

Crianças (com idade superior a 6 anos): Recomenda-se utilizar de 1 a 2 doses de 12 em 12 horas (2 vezes ao dia), ou de 8 em 8 horas (3 vezes ao dia), ou de 6 em 6 horas (4 vezes ao dia). O tratamento em crianças deve ser realizado sob a supervisão de adultos.

O limite máximo diário recomendado é de 8 doses ao dia.

Adultos: Recomenda-se utilizar 2 doses de 6 em 6 horas (4 vezes ao dia) ou de 4 em 4 horas (6 vezes ao dia).

O limite máximo diário recomendado é de 12 doses ao dia.

Se ingerir duas doses de uma vez não utilizar novamente antes de 4 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não foram relatados quaisquer efeitos colaterais graves relacionados ao uso de **Clenil® Compositum HFA** na dose recomendada, apenas alguns pacientes queixaram-se de rouquidão, disfonia e irritação na garganta.

Ocasionalmente pode ocorrer candidíase na boca ou na garganta. A incidência aumenta com doses maiores do que 400 mcg do produto por dia. Pode-se reduzir ou prevenir essa reação, realizando-se uma lavagem bucal com água após cada inalação. No caso de ocorrência dessa infecção, ela deve ser tratada com antifúngicos tópicos e não é necessária a interrupção do tratamento.

Com doses elevadas, alguns pacientes podem apresentar efeitos colaterais transitórios (pequeno aumento da frequência cardíaca, tremores musculares leves), que desaparecem após os primeiros dias de tratamento, reduzindo a dose se necessário.

Efeitos colaterais sistêmicos são extremamente improváveis. Entretanto, sua ocorrência está relacionada ao uso por tempo prolongado. Cuidado especial deve ser tomado ao usar o medicamento por tempo prolongado; o paciente deve ser monitorado para notificar quaisquer efeitos colaterais sistêmicos (osteoporose, úlcera péptica, sinais de insuficiência adrenal secundária).

Em altas doses ou utilizadas por longos períodos, pode ocorrer supressão adrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma.

Como em qualquer terapêutica inalatória, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal. Nesse caso, o paciente deve ser tratado imediatamente, a fim de evitar um edema de glote. O medicamento deve ser imediatamente descontinuado, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, uma terapia alternativa deve ser iniciada.

Muito raramente foram relatadas arritmias cardíacas (incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles) e isquemia miocárdica.

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

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

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): visão turva.

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



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Reação muito rara (1/10.000): reações sistêmicas*(supressão adrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma); arritmias cardíacas (fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles) e isquemia miocárdica.

Reação cuja frequência é desconhecida: infecção fúngica na boca e garganta; hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), tremor, broncoespasmo paradoxal, aumento da frequência cardíaca.

*Reações sistêmicas podem ocorrer em resposta ao uso de corticosteroides inalatórios, especialmente quando altas doses são prescritas por um período prolongado (ver item 5. Advertência e Precaução).

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Com doses elevadas, em alguns pacientes, podem ocorrer efeitos colaterais transitórios (pequeno aumento da frequência cardíaca, tremores musculares leves) que desaparecem após os primeiros dias de tratamento, reduzindo a dose se necessário.

Se algum paciente utilizar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento, poderá ocorrer taquicardia, tremores musculares, agitação, náuseas, etc.

Neste caso, além do acompanhamento dos sinais e sintomas clínicos do paciente, o uso de um agente betabloqueador cardiosseletivo pode ser necessário.

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

DIZERES LEGAIS:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CHIESI Farmacêutica Ltda.

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

Santana de Parnaíba - SP - CEP 06500-970

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

Reg. M.S.: 1.0058.0116

Farm. Resp.: Dra. C. M. H. Nakazaki

Endereço da Matriz:

Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros

CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil

Tel: +55 11 4622 8500

WWW.CHIESI.COM.BR



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

CRF-SP nº 12.448

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/XXXX.



CLENIL COMPOSITUM HFA_SPRAY_1.0058.0116_VPS7

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
19/3/2014	0201068142	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Como devo usar este medicamento? Advertências e precauções Reações adversas Posologia e modo de usar 	VP4/ VPS4	Todas
20/10/2014	0940956144	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Advertências e Precauções 	VPS5	Todas
07/03/2019	0205647190	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Apresentações Advertências e precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de 	VP5/VPS6	Todas

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
						usar <ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas 		
20/04/2021	1511851217	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação em Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas • Dizeres legais 	VPS7	Todas
-	A ser gerado no momento da submissão	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação em Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Dizeres legais 	VP6	Todas