



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

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

Chiesi Farmacêutica Ltda.

**Solução Aerossol + Pó para
Inalação**



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

FOSTAIR®

dipropionato de beclometasona 100 mcg
fumarato de formoterol 6 mcg

APRESENTAÇÕES:

FOSTAIR®: solução aerossol. Frasco contendo 120 doses (jatos), acompanhado de inalador (dispositivo para aplicação oral em forma de L), com contador de dose. 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 POR VIA 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

Asma:

FOSTAIR® 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 para:

- 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® pode ser utilizado como um tratamento de manutenção regular e também em resposta aos sintomas da asma, quando necessário.

FOSTAIR® não é indicado para o tratamento inicial da asma.

DPOC:

FOSTAIR® 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 intrauterino. 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 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 prenhes 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

Asma: 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 (VEF1), 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 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 de 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 fluticasona / salmeterol (FP/S) 125/25 mcg, os dois administrados em 2 doses 2 vezes ao dia. A associação de BDP/F mostrou melhora no PFE e VEF1 comparável aos efeitos da FP/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 significativamente mais rápida com o **FOSTAIR**[®] (BDP/F) do que com FP/S, devido principalmente às propriedades farmacodinâmicas do formoterol.^{4,5}

A eficácia de **FOSTAIR® DPI** para inalação foi avaliada em três estudos separados em comparação com **FOSTAIR®** 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 (VEF1 pré-dose). Uma melhora clínica significativa na pré-dose VEF1 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 VEF1 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 VEF1 (VEF1 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 VEF1 AUC₀₋₁₂. Ambas as doses de **FOSTAIR® DPI** para inalação foram não inferiores à dose correspondente da 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 (VEF1 > 60% e \leq 60% previsível, respectivamente), e pacientes com DPOC moderada e grave (VEF1 \geq 50% e < 50% previsível, respectivamente) participaram do estudo clínico. Todos os pacientes independentemente da idade, doença, ou severidade da doença, foram capazes de gerar um fluxo inspiratório suficiente para ativar o dispositivo **NEXT® DPI**.¹¹

Asma: terapia de manutenção e alívio:

Em um estudo paralelo de 48 semanas envolvendo 1701 pacientes com asma, a eficácia de FOSTAIR[®], solução inalatória, administrado como terapia de manutenção (1 dose, duas vezes ao dia) e alívio (até um total de 8 inalações 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 ambas 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 corticosteroides 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:

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 ou visita ao serviço de emergência devido à asma	67	0,09	99	0,135	33%

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

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

Outro estudo clínico, dose simples, randomizado, duplo-cego, dupla-simulação, controlado por placebo, comparou o início de ação do alívio da broncoconstrição induzida por metacolina do FOSTAIR® DPI versus FOSTAIR® solução inalatória em pacientes asmáticos. Os resultados do estudo confirmaram a não inferioridade do FOSTAIR® DPI em comparação com FOSTAIR® solução inalatória em termos de alívio no teste de função pulmonar pós-dose de 5 min. A melhoria do VEF1 5 minutos após a inalação do FOSTAIR® DPI foi tão boa quanto após a administração de FOSTAIR® solução inalatória e foi significativamente superior em comparação com o placebo. Em termos de tempo até a recuperação, expresso como o tempo médio para retornar aos 85% do valor basal, o FOSTAIR® DPI e FOSTAIR® solução inalatória também foram semelhantes, com tempos de recuperação de 8 e 7,5 minutos, respectivamente, confirmando o efeito de alívio rápido do medicamento do estudo. Por outro lado, o tempo até a recuperação após o placebo foi muito maior, ou seja, 28 minutos. O rápido início de ação do FOSTAIR® DPI também foi confirmado pelos pacientes com base em seus sintomas, avaliados através do escore de dispneia de Borg. Os perfis de escore de Borg foram de fato comparáveis entre os dois tratamentos ativos, com um tempo de recuperação, expresso como o tempo médio para reduzir o valor em 50%, de aproximadamente 4 minutos. Este foi novamente significativamente mais longo após a inalação de placebo (10 minutos). Este estudo confirma que o FOSTAIR® DPI é adequado para a abordagem MART (terapia de manutenção e alívio), uma vez que a sua administração proporciona um rápido início de eficácia numa situação de broncoespasmo grave agudo.¹³

DPOC

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 ipratrópio + salbutamol (40/200 mcg, três vezes ao dia), os pacientes foram randomizados para receber beclometasona + formoterol (200/12 mcg em inalador pressurizado dosimetrado), 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. As co-

variáveis de eficácia primária foram mudança dos valores basais do VEF1 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 DPOC / paciente / ano foi semelhante 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

Um estudo aberto adicional com placebo foi realizado para avaliar o perfil de inalação obtido pelo monitoramento acústico em pacientes com DPOC moderada a grave usando FOSTAIR® DPI. O objetivo primário foi avaliar o perfil inspiratório através de FOSTAIR® DPI em pacientes com DPOC com variados graus de limitação de fluxo de ar. Todos os pacientes em todos os subgrupos, independentemente da sua limitação da função pulmonar, foram capazes de efetivamente ativar e usar o dispositivo.¹²

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 nº 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 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.
- 12) Clinical Study Report nº CCD-01535-BC1-01, final version, date 15 Dec, 2014: An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device.
- 13) Clinical Study Report nº CCD-01535-BD1-01, final version, date 30 March 2018: A single-dose, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 3-way crossover clinical study, comparing the onset of relief from methacholine-induced bronchoconstriction with CHF1535 100/6 µg NEXThaler® versus CHF1535 100/6 µg pMDI in asthmatic patients.

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 ultrafinas com uma média de diâmetro aerodinâmico de massa de 1,4-1,5 micrômetros e uma deposição pulmonar alta e homogênea. As partículas ultrafinas de **FOSTAIR®** são em média muito menores que as partículas de formulações não ultrafinas.

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 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 saudáveis, 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 esterases 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 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 B-17-MP, 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 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 ocorreram 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 mcg 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 do 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 mcg. 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 mcg 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 mcg), 6% a 10% da dose foi recuperada 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 estudada em pacientes com insuficiência renal e hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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 prenhes causa anormalidades

no desenvolvimento fetal incluindo fenda palatina e retardo 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, hipertireoidismo, especialmente tireotoxicose, *diabetes mellitus* refratária, feocromocitoma e hipocalcemia 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 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).

Hipocalcemia 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 hipocalcemia, 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 manejo da asma deve normalmente seguir um programa gradual e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente e por testes de função pulmonar. 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. Deve-se levar em consideração a necessidade de tratamento com corticosteróides, terapia oral ou inalatória ou tratamento com antibióticos, caso haja suspeita de infecção. Os pacientes não devem ser iniciados com **FOSTAIR®** durante uma exacerbação ou se tiverem um agravamento significativo ou uma deterioração aguda da asma. Podem ocorrer eventos adversos e exacerbações graves relacionados com asma durante o tratamento com **FOSTAIR®**. Os doentes devem ser solicitados a continuar o tratamento, mas devem procurar aconselhamento médico se os sintomas da asma permanecerem descontrolados ou se agravarem após o início do tratamento com **FOSTAIR®**.

Para o tratamento de ataques asmáticos agudos, os pacientes devem ser aconselhados a manter o broncodilatador de ação rápida sempre disponível, seja **FOSTAIR®** (para pacientes que usam **FOSTAIR®** como terapia de manutenção e alívio) ou um broncodilatador de ação rápida isolado (para pacientes que usam **FOSTAIR®** apenas como terapia de manutenção).

Os pacientes devem ser lembrados de administrar **FOSTAIR®** diariamente como prescrito, mesmo quando estiverem assintomáticos. As inalações de alívio de **FOSTAIR®** devem ser tomadas em resposta a sintomas de asma, mas não se destinam a uso profilático regular, por exemplo, antes do exercício. Para tal uso, um broncodilatador de ação rápida deve ser considerado.

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.

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 corticosteroides 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.

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 *cândida* e disfonia.

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**.

Pneumonia em pacientes com DPOC: um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que recebem corticosteróides inalatórios. Há evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteróides, mas isso não foi demonstrado de forma conclusiva em todos os estudos. Não há evidências clínicas conclusivas para diferenças intraclasses na magnitude do risco de pneumonia entre os corticosteróides inalatórios. Os médicos devem ficar atentos quanto ao possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, uma vez que as características clínicas dessa infecção se sobrepõem aos sintomas das exacerbações da DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC incluem tabagismo, idade avançada, baixo índice de massa corporal (IMC) e DPOC grave.

Distúrbio visual: 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:

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 corticosteroides administrados em animais prenhes são conhecidas por causar anormalidades no desenvolvimento fetal incluindo fenda palatina e retardo do crescimento intrauterino. 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 haja 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

Interações farmacocinéticas

O dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido via enzimas esterases.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; entretanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, recomenda-se cautela e monitoramento apropriado com o uso de tais agentes.

Interações farmacodinâmicas

Beta-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 β_2 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 hidrocarbonetos halogenados. Tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos podem potencializar um possível efeito de hipocalcemia do β -2-agonista. A hipocalcemia 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FOSTAIR® (aerossol):

A validade do **FOSTAIR® (aerossol)** é de 17 meses.

Antes da dispensação:

Conservar o medicamento **FOSTAIR® (aerossol)** sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

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, válido 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°C 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.

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:

FOSTAIR® (aerossol) é fornecido em frasco de alumínio pressurizado acoplado a um dispositivo de plástico que contém uma tampa de proteção no bocal. Na parte de trás do dispositivo há um contador de dose que indica quantas doses do medicamento ainda estão disponíveis. Cada vez que o paciente acionar o inalador (apertar o frasco de alumínio), ele liberará uma dose e o contador diminuirá em uma unidade. O paciente deve tomar cuidado para não deixar seu inalador cair, uma vez que isso pode fazer com o contador de dose seja acionado.

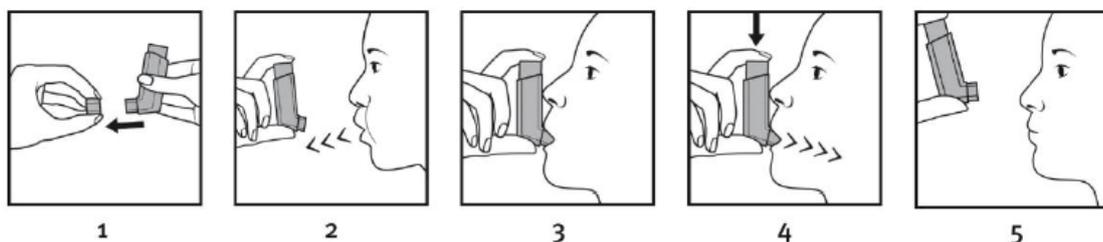


Testando o inalador:

Antes da primeira utilização do dispositivo e após um período de 14 dias ou mais sem utilizar, o paciente deve acionar o inalador no ar uma vez a fim de garantir o funcionamento sem falhas do dispositivo. Após testar o inalador pela primeira vez, o contador de dose deve mostrar 120.

Uso do Inalador:

Os pacientes devem ficar o mais próximo possível de uma posição ereta, seja sentado ou em pé, durante a inalação.



1. O paciente deve tirar a tampa de proteção do dispositivo e verificar se o bocal está limpo, livre de poeira, sujeira ou objetos estranhos;
2. O paciente deve segurar o inalador na posição vertical, com o bocal na parte de baixo, conforme indicado na figura, e expirar (soltar a respiração) o mais devagar e profundamente possível;
3. O paciente deve colocar o inalador entre os lábios bem fechados, mas não morder o inalador;
4. O paciente deve respirar, devagar e profundamente, através da boca, e ao mesmo tempo, apertar firmemente o frasco para liberar a dose;
5. Terminada a inalação, o paciente deve segurar a respiração o maior tempo possível e depois, remover o inalador da boca e respirar normalmente. O paciente não deve respirar no inalador.
6. Após o uso, o paciente deve fechar o dispositivo com a tampa de proteção e verificar o contador de dose. O paciente deve parar de utilizar o inalador quando o contador mostrar zero, pois um possível jato residual pode não conter a dose completa.



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

Para garantir a continuidade do tratamento, o paciente deve ser orientado a adquirir outra unidade quando o contador estiver aproximando-se do zero.

Importante: O paciente não deve fazer as etapas de 2 a 5 de maneira muito rápida.

Caso outra dose seja necessária, o paciente deve manter o dispositivo na posição vertical por cerca de trinta segundos e em seguida repetir as etapas 2 e 5.

Caso o paciente perceba que parte do medicamento tenha sido liberada pela parte superior do dispositivo ou pelo canto da boca, o procedimento de administração deve ser repetido a partir da etapa 2.

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 dedos polegares.

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:

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.

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 para tratamento de manutenção é de 4 inalações.

B-Terapia de manutenção e alívio:

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

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) , como terapia de manutenção.

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 para tratamento de manutenção e alívio é de 8 inalações.

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.

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.

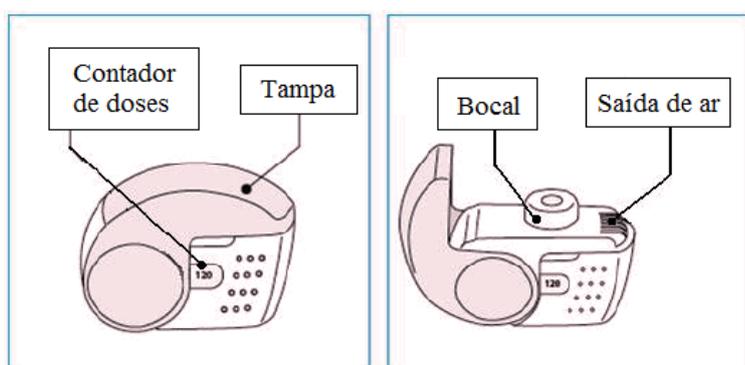
Se você não tiver certeza se sua dose está correta, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

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, pois isso irá danificar o dispositivo e o medicamento ficará inadequado ao uso.

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 pela primeira vez:

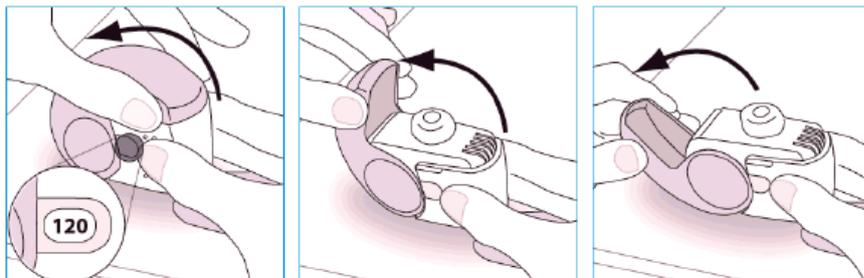
1. Abra o cartucho e o envelope de alumínio e retire o seu dispositivo. Não use seu dispositivo se o envelope de alumínio não estiver lacrado ou danificado.
2. Verifique seu dispositivo. Se seu dispositivo estiver quebrado ou danificado não o use.
3. Cheque o contador de doses. Se seu dispositivo for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

Como usar seu dispositivo NEXT® DPI:

Inspecção visual

1. Verifique: o número de doses restantes (qualquer número entre “1” e “120” significa que ainda existem doses adequadas restantes. Se o contador mostrar: “0” significa que não há dose adequada restante, descarte seu dispositivo e adquira um novo).
2. Certifique que a tampa esteja completamente fechada antes de usá-lo.

Abrir

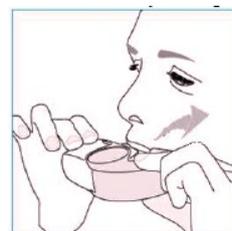


3. Segure seu dispositivo firmemente na posição indicada na figura.
4. Abra a tampa completamente.
5. Antes de inalar expire tanto quanto for confortável;
 - Não expire através do seu dispositivo.

Inalar

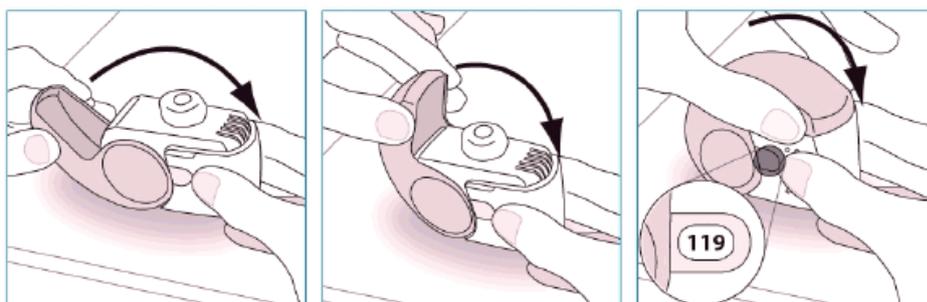
Sempre que possível, ficar de pé ou sentar-se em posição vertical quando for utilizar o medicamento.

6. 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.
7. Fazer uma inspiração rápida e profunda pela boca.
 - Você pode notar um discreto sabor doce ao utilizar a sua dose, porém, se isso não ocorrer, **NÃO** deve usar uma dose extra.
 - Você pode escutar ou sentir um clique ao utilizar sua dose, porém, se isso não ocorrer, **NÃO** deve usar uma dose extra.
 - **Não** inale pelo nariz.
 - **Não** remova o dispositivo dos lábios durante a inalação.
8. Após a inalação, remova o dispositivo da sua boca.
9. Segure o ar por 5 a 10 segundos ou o quanto for confortável.
10. Expire normalmente;
 - Não expire através do seu dispositivo. Isso pode afetar o desempenho do dispositivo.



Fechar

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



Caso necessite de outra dose, mantenha o dispositivo na posição vertical e repita as etapas 1 a 12.

Limpeza:

Normalmente, não é necessário limpar seu dispositivo.

Porém, sempre que necessário, você pode limpar seu dispositivo após o uso com um pano seco. Não use água ou outros líquidos para limpar esse dispositivo. Mantenha-o seco.

FOSTAIR® DPI - Modo de administração:

NEXT® DPI é um dispositivo ativado através da respiração. Pacientes com asma moderada a grave e pacientes com DPOC demonstraram serem capazes de produzir um fluxo respiratório suficiente para desencadear a liberação da dose com o NEXT® DPI (ver item 2. Resultados de Eficácia). 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 o desempenho do dispositivo.

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

FOSTAIR® DPI – 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.

Devido à distribuição de partículas ultrafinas da formulação de **FOSTAIR® DPI**, é necessário ajuste de dose quando o paciente for transferido de um medicamento com formulação não ultrafina 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 ultrafina. Entretanto pacientes transferidos da formulação em aerossol (**FOSTAIR® aerossol**) para **FOSTAIR® DPI** não necessitam de ajuste de dose.

Asma:

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 (dose de manutenção) mesmo quando estiverem assintomáticos

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.

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.

B-Terapia de manutenção e alívio:

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

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 inalações.

Pacientes requerendo frequente uso diário de medicação de resgate 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.

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.

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, candidíase oral, pneumonia, cefaleia, disfonia.

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

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): extrassístole ventricular, angina pectoris, broncoespasmo paradoxal, 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, dispneia, exacerbação da asma, retardo no crescimento em crianças e adolescentes, edema periférico, diminuição da densidade óssea.

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

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 $< 1/10$): pneumonia (em pacientes com DPOC), tremor.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/10$): nasofaringite, candidíase oral, hipertrigliceridemia, cefaleia, 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 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), visão turva.

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, extrassístole 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 câibras 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 glicemia. 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 e pneumonia. 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 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) têm 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova forma farmacêutica no país, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

A maior dose recomendada de **FOSTAIR®** em uma administração única é de 2 inalações. Quatro inalações cumulativas de **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 1.200 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.

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, hipocalcemia, hiperglicemia.

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.



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

Doses supratrapêutica simples de até 800 mcg de dipropionato de beclometasona e 48 mcg de fumarato de formoterol são geralmente seguras e bem toleradas.

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® (aerossol):

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

Importado por: CHIESI Farmacêutica Ltda.

Ou

Embalado 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 1104525

www.chiesi.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/2023.

FOSTAIR_SOL_AER_DPI_100580114_VPS14

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

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

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Solução Aerossol



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

FOSTAIR® 200/6

dipropionato de beclometasona
fumarato de formoterol

APRESENTAÇÕES

Solução aerossol. Frasco contendo 120 acionamentos (doses), acompanhado de bocal (dispositivo para aplicação oral em forma de L), com contador de acionamento (dose).

Cada acionamento (dose) contém 200 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada acionamento (dose) de **FOSTAIR®** contém:

dipropionato de beclometasona.....	200 mcg
fumarato de formoterol (na forma de fumarato de formoterol di-hidratado).....	6 mcg
Excipiente qsp.....	1 acionamento (dose)

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

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

Atenção: em cada acionamento (dose), a dose medida de 200 mcg de dipropionato de beclometasona equivale a dose liberada de 177,7 mcg e a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol equivale a dose liberada de 5,1 mcg.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FOSTAIR® é indicado no tratamento regular da asma, no qual o uso de uma combinação fixa (broncodilatador de longa ação β -2-agonista e corticosteroide inalatório) 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® não é indicado para o tratamento inicial da asma.

Não há dados clínicos relevantes sobre o uso de **FOSTAIR®** 200/6 no tratamento de ataques agudos de asma.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Dados de Segurança Pré-Clínica:

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

Eles estão relacionados à atividade imunossupressora do 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 sobre a reprodução em 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 embrio-fetal. Sabe-se que altas doses de corticosteroides em animais prenhes 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®**.

Estudos de genotoxicidade realizados com uma combinação de dipropionato de beclometasona/formoterol não indicam potencial mutagênico. 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.

Os dados pré-clínicos sobre o propelente norflurano (HFA-134a) não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.

2.2. Resultados de Eficácia

A eficácia de **FOSTAIR**[®] 200/ 6 (solução aerossol), 2 acionamentos (doses) duas vezes por dia, foi avaliada em um estudo clínico pivotal de 12 semanas comparando o efeito sobre a função pulmonar *versus* tratamento monoterápico com dipropionato beclometasona em pacientes com asma não controlada adequadamente com o tratamento anterior (alta dose de ICS ou média dose de combinações de ICS + LABAs). O estudo demonstrou a superioridade de **FOSTAIR**[®] 200/6 em comparação com dipropionato de beclometasona HFA em termos de mudança da linha basal na pré-dose média PFE matinal (diferença média ajustada de 18,53 L).¹

Em um estudo clínico pivotal de 24 semanas, o perfil de segurança de **FOSTAIR**[®] 200/6, 2 acionamentos (doses) duas vezes por dia, foi comparável a de uma combinação de dose fixa aprovada de fluticasona/salmeterol 500/50, 1 acionamento (dose) duas vezes ao dia. Nenhum efeito clinicamente relevante foi observado com o **FOSTAIR**[®] 200/6 no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) após 6 meses de tratamento. Esse estudo mostrou que **FOSTAIR**[®] 200/6 e a outra associação de dose fixa aprovada não foram superiores à monoterapia com dipropionato de beclometasona não extrafina (2.000 mcg/dia) sobre a mudança de VEF₁ pré-dose matinal e na porcentagem de dias completos sem sintomas de asma.¹

Referência:

1. Corradi et al. High-dose beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2016; 10(5):492-502.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismos de Ação e Efeitos Farmacodinâmicos:

FOSTAIR[®] contém dipropionato de beclometasona e formoterol, na forma de solução aerossol (solução pressurizada contendo o gás HFA). Estes dois princípios ativos têm diferentes modos de ação. Assim como ocorre com outras combinações inalatórias de corticosteroides e agonistas beta-2, efeitos aditivos foram observados em relação à redução da exacerbação da asma.

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 nos pulmões, resultando em redução dos sintomas e exacerbações da asma, com menos efeitos adversos do que corticosteroides 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.

Em um estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis tratados com uma dose única de **FOSTAIR®** combinação de dose fixa com [4 acionamentos (doses) de 100/6 microgramas] ou uma dose única de dipropionato de beclometasona CFC [4 acionamentos (doses) de 250 microgramas em sequência] e formoterol HFA [4 acionamentos (doses) de 6 microgramas em sequência], a área sob a curva (ASC) do principal metabólito ativo do dipropionato de beclometasona (beclometasona-17-monopropionato) e a sua concentração plasmática máxima, foram, respectivamente, 35% e 19% mais baixas com a combinação de dose fixa do que com a formulação com partículas não ultrafinas de dipropionato de beclometasona CFC. A taxa de absorção foi mais rápida (0,5 *versus* 2h) com a combinação de dose fixa em comparação com a formulação de partículas não ultrafinas de dipropionato de beclometasona CFC na forma isolada. Em relação ao formoterol, a concentração plasmática máxima foi semelhante após a administração da combinação de dose fixa ou da extemporânea e a exposição sistêmica foi ligeiramente mais elevada após a administração de **FOSTAIR®** do que com a combinação extemporânea.

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

Um estudo farmacocinético realizado em voluntários saudáveis com bloqueio de carvão ativado demonstrou que a biodisponibilidade pulmonar da beclometasona-17-monopropionato na formulação de **FOSTAIR® 200/6** é dose-proporcional à formulação de **FOSTAIR® 100/6** para ASC somente {taxa média entre as biodisponibilidades sistêmicas da formulação de 200/6 e 100/6 igual a 91,63

(intervalo de confiança de 90%: 83,79; 100,20)}. Para o formoterol, a taxa média entre a biodisponibilidade sistêmica na formulação de 200/6 e 100/6 foi igual a 86,15 (intervalo de confiança de 90%: 75,94; 97,74).

Em outro estudo farmacocinético realizado em voluntários saudáveis, sem bloqueio de carvão ativado, a exposição sistêmica da beclometasona-17-monopropionato na formulação de **FOSTAIR® 200/6** mostrou ser dose-proporcional à formulação de **FOSTAIR® 100/6** {taxa média entre as biodisponibilidades sistêmicas na formulação de 200/6 e 100/6 igual a 89,2 (Intervalo de confiança de 90%: 79,8; 99,7)}. A exposição sistêmica total de fumarato de formoterol permaneceu inalterada {taxa média entre as biodisponibilidades sistêmicas na formulação de 200/6 e 100/6 igual a 102,2 (Intervalo de confiança de 90%: 90,4; 115,5)}.

O uso de **FOSTAIR® 200/6** com o espaçador Aerochamber Plus® em voluntários saudáveis aumentou a deposição pulmonar do metabólito ativo do dipropionato de beclometasona, a beclometasona-17-monopropionato, e do formoterol em 25% e 32%, respectivamente, enquanto que a exposição sistêmica total foi ligeiramente reduzida para a beclometasona-17-monopropionato (em 17%) e formoterol (em 17%), e aumentada para o dipropionato de beclometasona inalterado (em 54%).

Dipropionato de beclometasona

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

Absorção, distribuição e biotransformação:

O dipropionato de beclometasona inalado é rapidamente absorvido pelos pulmões; antes da absorção há uma ampla conversão do dipropionato de beclometasona em seu metabólito ativo, a beclometasona-17-monopropionato (B-17-MP), via enzimas esterases que são encontradas na maioria dos tecidos. A biodisponibilidade sistêmica do metabólito ativo é decorrente da absorção a partir do pulmão (36%) e da absorção gastrointestinal da dose deglutida.

A biodisponibilidade do dipropionato de beclometasona deglutido é desprezível, mas a conversão pré-sistêmica para B-17-MP resulta em 41% de absorção como metabólito ativo (B-17-MP). Há um aumento aproximadamente linear na exposição sistêmica com o aumento da 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 (82%) resulta principalmente em seu metabólito ativo (B-17-MP). A ligação proteica plasmática é moderadamente elevada (87%).

Eliminação:

A excreção fecal é a principal via de eliminação do 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 B-17-MP, respectivamente.

Populações especiais:

A farmacocinética do dipropionato de beclometasona em pacientes com comprometimento renal ou hepático não foi estudada. Entretanto, uma vez que o dipropionato de beclometasona é metabolizado muito rapidamente via enzimas esterases (presentes no líquido intestinal, soro, pulmões e fígado) para originar produtos mais polares (beclometasona-21-monopropionato, beclometasona-17-monopropionato e beclometasona álcool), é pouco provável que o comprometimento hepático modifique o perfil de segurança e a farmacocinética 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, distribuição e biotransformação:

Após a inalação, o formoterol é absorvido a partir dos pulmões e do trato gastrointestinal. A fração de dose inalada que é deglutida depende do tipo de dispositivo usado e da técnica de inalação: com um pMDI (solução aerossol) pode chegar a 90%, portanto, os dados relacionados à administração oral são relevantes para a via inalatória. No mínimo 65% da fração que é deglutida é absorvida a partir do trato gastrointestinal. O pico da concentração plasmática do medicamento inalterado ocorreu entre 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.

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. As isoenzimas 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 terapêuticamente relevantes.

Eliminação:

A excreção urinária cumulativa de formoterol após inalação única a partir de um DPI (pó inalatório) aumentou linearmente na faixa de dose 12 – 96 mcg. Em média, 8% e 25% da dose foram excretadas como formoterol inalterado e total, respectivamente.

Com base nas concentrações plasmáticas medidas após a inalação de uma dose única de 120 mcg 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 mcg), 6% a 10% da dose foram recuperadas como medicamento inalterado na urina de indivíduos saudáveis de pesquisa; 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 estudada em pacientes com insuficiência renal e hepática. Entretanto, como o formoterol é eliminado principalmente via metabolismo hepático, pode ser esperado um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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 subvalvar aórtica idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva,

cardiomiopatia severa, especialmente infarto agudo do miocárdio, cardiopatia coronária, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva grave, doenças vasculares oclusivas, especialmente arteriosclerose, hipertensão arterial grave, aneurisma, hipertireoidismo, especialmente tireotoxicose, *diabetes mellitus* refratária, feocromocitoma e hipocalcemia não tratada.

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, por exemplo, induzido pelo medicamento ou congênito (QTc > 0,44 segundos). Formoterol pode induzir o prolongamento do intervalo de QTc.

Hipocalcemia potencialmente grave pode resultar da terapia com agonista β -2. Precaução especial é aconselhada na asma grave uma vez que este efeito pode ser potencializado pela hipóxia e tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir a hipocalcemia, 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 monitorar os níveis de potássio sérico em tais situações.

A inalação 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. Recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente quando o tratamento é descontinuado.

O manejo da asma deve normalmente seguir um programa gradativo e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente e por testes de função pulmonar.

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. Deve ser dada atenção em casos de necessidade de aumentar o tratamento com corticosteroides, tanto na terapia inalatória quanto por via oral, ou de tratamento com antibióticos se houver suspeita de uma infecção.

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.

A terapia não deve ser iniciada durante uma exacerbação ou em pacientes que apresentam uma significativa piora ou deterioração aguda da asma. Eventos adversos sérios relacionados à asma e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com **FOSTAIR®**. Os pacientes devem ser orientados a continuar o tratamento, mas consultar um médico se os sintomas da asma permanecerem descontrolados ou se agravarem após o início do tratamento com **FOSTAIR®**.

Assim como com outras terapias inalatórias, broncoespasmo paradoxal pode ocorrer com aumento imediato da sibilância e rapidez da respiração após a administração. Esse fato deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida. **FOSTAIR®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e uma terapia alternativa instituída, se necessário.

FOSTAIR® não é destinado para tratamento inicial da asma.

Uma vez que os sintomas da asma são controlados, poderá considerar-se a redução gradual da dose de **FOSTAIR®**. É importante a avaliação regular dos pacientes no processo de redução gradual da dose. A menor dose eficaz de **FOSTAIR®** deve ser usada (uma apresentação com concentração menor, **FOSTAIR®** 100/6 mcg, está disponível).

Podem ocorrer efeitos sistêmicos com qualquer corticosteroide inalatório, especialmente em alta dose prescrita por períodos longos. Esses efeitos têm probabilidade menor de ocorrência com corticosteroides inalatórios em comparação aos 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 inalatório seja reduzida à dose mais baixa na qual o controle eficaz da asma seja mantido.

O tratamento prolongado de pacientes com doses altas de corticosteroides inalatórios pode resultar em supressão adrenal e crise adrenal aguda. 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.

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 inalatórios 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 ou receberam tratamento prolongado com altas doses de corticosteroides inalatórios 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 fungos e disfonia.

FOSTAIR® solução 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. No entanto, em doses normais, a quantidade de etanol é insignificante e não representa um risco para os pacientes.

Distúrbio visual: 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:

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. A presença de dipropionato de beclometasona em doses altas na combinação foi associada com redução de fertilidade da fêmea e embriotoxicidade em estudos com animais (ratos).

Gravidez

Não há estudo ou evidência de segurança para o uso do propelente HFA-134a em gestantes ou lactentes. Entretanto, estudos sobre o efeito do HFA-134a na função reprodutiva ou desenvolvimento embrio-fetal em animais não revelou efeitos adversos relevantes clinicamente.

Não há dados clínicos relevantes sobre o uso de **FOSTAIR®** em gestantes. Estudos em animais utilizando a combinação de dipropionato de beclometasona e formoterol mostrou evidências de toxicidade para a reprodução e para os fetos após alta exposição sistêmica (ver item “Dados de segurança pré-clínica”). Altas doses de corticosteroides administrados em animais prenhes são conhecidas por causar anormalidades no desenvolvimento fetal incluindo fenda palatina e retardo do crescimento intrauterino. 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 haja 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.

Embora a passagem de formoterol para o leite materno seja desconhecida, 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 pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

O dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido via enzimas esterases.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; entretanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, recomenda-se cautela e monitoramento apropriado com o uso de tais agentes.

Interações farmacodinâmicas

Betabloqueadores (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 β_2 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 hipocalcemia do β -2-agonista. A hipocalcemia 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**[®] solução **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**[®] contém pequena porcentagem de álcool, [cerca de 9 mg por acionamento (dose)]. Em doses normais, não há risco para os pacientes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A validade do **FOSTAIR**[®] é de 17 meses.

Antes da dispensação:

Conservar o medicamento **FOSTAIR**[®] sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).



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

Após a dispensação:

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

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

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

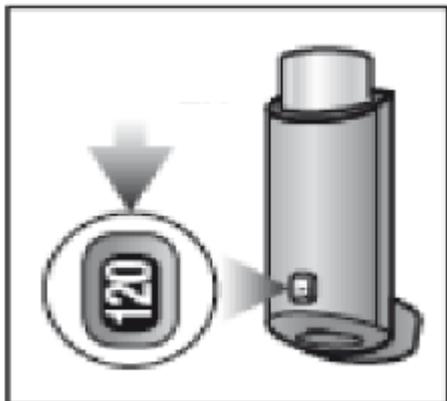
Para garantir a administração adequada do medicamento, o paciente deve ser orientado pelo médico ou outro profissional de saúde sobre como usar o dispositivo. O uso correto é essencial para que o tratamento seja bem-sucedido. O paciente deve ser aconselhado a ler a bula com cuidado e a seguir as instruções de uso.

Modo de usar:

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

FOSTAIR® é fornecido em frasco de alumínio pressurizado acoplado a um dispositivo de plástico que contém uma tampa de proteção no bocal. Na parte de trás do dispositivo há um contador de acionamento (dose) que indica quantos acionamentos (doses) do medicamento ainda estão disponíveis. Cada vez que o paciente acionar o inalador (apertar o frasco de alumínio), ele liberará um acionamento (dose) e o contador diminuirá em uma unidade. O paciente deve tomar cuidado para não deixar o inalador cair, pois isso pode fazer com que o dispositivo seja acionado e uma dose seja perdida.

Contador de acionamento (dose)



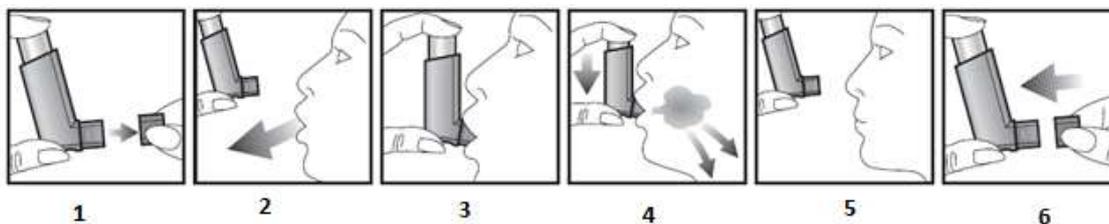
Testando o inalador:

Antes da primeira utilização do dispositivo e após um período de 14 dias ou mais sem utilizar, o paciente deve acionar o inalador no ar uma vez para garantir o funcionamento sem falhas do dispositivo. Após testar o inalador pela primeira vez, o contador deve mostrar 120.

Uso do Inalador:

Se o medicamento tiver sido exposto ao frio e estiver gelado, o paciente deve ser orientado a retirar o frasco de alumínio do dispositivo em L e aquecê-lo entre as mãos por alguns minutos antes de utilizar. O medicamento nunca deve ser aquecido por meios artificiais.

Os pacientes devem ficar o mais próximo possível de uma posição ereta, seja sentado ou em pé, durante a inalação.



1. O paciente deve tirar a tampa de proteção do inalador e verificar se o bocal está limpo, livre de poeira, sujeira ou objetos estranhos;
2. O paciente deve segurar o inalador na posição vertical, com o bocal na parte de baixo, conforme indicado na figura, e expirar o mais devagar e profundamente possível;
3. O paciente deve colocar o inalador entre os lábios bem fechados, mas não morder o inalador;

4. Em seguida, o paciente deve inspirar devagar e profundamente, somente através da boca, e ao mesmo tempo, apertar firmemente o frasco, apenas uma vez, para acionar o inalador e liberar a dose;
5. Terminada a inalação, o paciente deve segurar a respiração o maior tempo possível e depois, remover o inalador da boca e respirar normalmente. O paciente não deve respirar no inalador.
6. Após o uso, o paciente deve fechar o inalador com a tampa de proteção e verificar o contador de acionamento (dose). O paciente deve parar de utilizar o inalador quando o contador mostrar zero, pois um possível jato residual pode não conter a dose completa.

Para garantir a continuidade do tratamento, o paciente deve ser orientado a adquirir outra unidade quando o contador estiver aproximando-se do zero.

Importante: O paciente não deve fazer as etapas de 2 a 5 de maneira muito rápida.

Caso outra dose seja necessária, o paciente deve manter o dispositivo na posição vertical por cerca de trinta segundos e em seguida repetir as etapas 2 a 5.

Após o uso, o paciente deve fechar o dispositivo em L com a tampa protetora.

Caso o paciente perceba que parte do medicamento tenha sido liberada pela parte superior do dispositivo ou pelo canto da boca, o procedimento de administração deve ser repetido a partir da etapa 2.

Para pacientes com dificuldade de 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 polegares.

Os pacientes devem enxaguar a boca ou gargarejar com água ou escovar os dentes após a inalação (vide item 5 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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.

Limpeza:

Para a limpeza regular do dispositivo, os pacientes devem ser orientados a retirar a tampa de proteção e limpar a parte interna e externa do bocal com um pano limpo e seco. Os pacientes não devem

remover o frasco de alumínio do dispositivo em L e nem utilizar água ou outros líquidos para a limpeza do bocal.

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 necessite de uma combinação de doses diferentes da combinação disponível no inalador, doses adequadas de agonista β -2 e/ou corticosteroides através de inaladores 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 ultrafinas a qual resulta em um efeito mais potente do que o efeito de formulações de dipropionato de beclometasona com distribuição de partículas não ultrafinas (100 mcg de dipropionato de beclometasona ultrafina de **FOSTAIR®** podem ser comparados a 250 mcg de dipropionato de beclometasona de formulações não ultrafinas). Devido à distribuição de partículas ultrafinas da formulação de **FOSTAIR®**, é necessário ajuste de dose quando o paciente for transferido de um medicamento com formulação não ultrafina para **FOSTAIR®**. Deve ser considerado que a dose diária total de dipropionato de beclometasona para **FOSTAIR®** será menor que a dose de dipropionato de beclometasona do medicamento que não possui formulação ultrafina.

Doses Recomendadas:

Dose recomendada para adultos com mais de 18 anos:

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

A dose máxima diária é de 4 acionamentos (doses).

FOSTAIR® 200/6 deve ser usado apenas como terapia de manutenção. A dosagem mais baixa (**FOSTAIR® 100/6**) está disponível para terapia de manutenção e alívio.

Os pacientes devem ser aconselhados a ter um broncodilatador de curta ação disponível para uso em caso de crise.

Os pacientes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de **FOSTAIR®** mantém-se adequada. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter um controle eficaz dos sintomas. Quando o controle dos sintomas é mantido em longo prazo com a dose

mais baixa, o próximo passo poderá incluir um tratamento de monoterapia com corticosteroide inalatório.

FOSTAIR® 200/6 não deve ser utilizado como tratamento de *step-down*. Para esse tipo de estratégia de tratamento, está disponível o medicamento com menor concentração de dipropionato de beclometasona (**FOSTAIR® 100/6**).

Os pacientes devem ser instruídos a usar **FOSTAIR®** diariamente, mesmo quando estiverem assintomáticos.

Grupos especiais de pacientes:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Não há dados disponíveis sobre a utilização de **FOSTAIR®** em pacientes com insuficiência hepática 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.

As reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e experiência clínica com FOSTAIR® solução aerossol são listadas a seguir:

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

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

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/10): gripe, infecção fúngica oral, candidíase orofaríngea e esofágica, candidíase vulvovaginal, gastroenterite, sinusite, rinite, pneumonia*, granulocitopenia, dermatite alérgica, hipocalcemia, hiperglicemia, inquietação, tremor, tontura, otite, palpitações, eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT corrigido, taquicardia, taquiarritmia, alteração em eletrocardiograma, fibrilação atrial*, hiperemia, rubor, tosse, tosse produtiva, irritação na garganta, crise asmática, eritema faríngeo, diarreia, boca seca, dispepsia, disfagia, sensação de queimação nos lábios, náusea, disgeusia, prurido, rash, hiperidrose, urticaria, espasmos musculares, mialgia, proteína C-reativa elevada, contagem de plaquetas elevada, aumento de ácidos graxos livres,

aumento na insulina sanguínea, aumento de corpos cetônicos sanguíneos, diminuição do cortisol sanguíneo*, aumento da pressão sanguínea.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): extrassístole ventricular, angina *pectoris*, broncoespasmo paradoxal, angioedema, nefrite, 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, dispneia, exacerbação da asma, retardo no crescimento em crianças e adolescentes, edema periférico, diminuição da densidade óssea.

Reação cuja frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): hiperatividade psicomotora (atividade psíquica e motora aumentada), distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), visão turva.

*Um caso não sério de pneumonia foi relatado por um paciente em tratamento com **FOSTAIR**[®] 100/6 em um estudo clínico pivotal de tratamento de DPOC. Outras reações adversas observadas no estudo de **FOSTAIR**[®] 100/6 para DPOC foram: redução dos níveis de cortisol sanguíneo e fibrilação atrial.

Reações adversas típicas associadas ao uso de formoterol:

Dentre as reações adversas observadas, aquelas tipicamente associadas ao formoterol são, por exemplo: hipocalcemia, cefaleia, tremor, palpitações, tosse, espasmos musculares, prolongamento do intervalo QTc.

Reações adversas típicas associadas ao uso de beclometasona:

Dentre as reações adversas observadas, aquelas as reações adversas tipicamente associadas à administração de dipropionato de beclometasona são, por exemplo: infecção oral fúngica, candidíase oral, disfonia, irritação da garganta.

Disfonia e candidíase podem ser aliviadas realizando gargarejo e enxague da boca com água ou escovação dos dentes depois de usar o produto. Candidíase sintomática pode ser tratada com antifúngicos tópicos durante o tratamento com **FOSTAIR**[®].

Assim como ocorre com outros corticosteroides inalatórios, podem ocorrer efeitos sistêmicos, especialmente em alta dose prescrita por períodos longos. Possíveis efeitos sistêmicos incluem: Síndrome de Cushing, características da síndrome de Cushing, supressão adrenal, redução da densidade mineral óssea, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, catarata e glaucoma.

Reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, urticária, prurido, eritema e edema de olhos, face, lábios e garganta têm sido reportadas.

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

Reações adversas reportadas para medicamento semelhante (outra forma farmacêutica) contendo a associação de dipropionato de beclometasona e formoterol:

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, cefaleia, taquicardia, bradicardia sinusal, angina *pectoris*, isquemia do miocárdio, irritação na garganta, exacerbação da asma, dispneia, dor orofaríngea, disfonia, tosse, náusea, fadiga, irritabilidade, eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, diminuição de cortisol livre na urina, diminuição do cortisol sanguíneo, 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 foram relatadas reações raras até o momento.

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

Reação cuja frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), visão turva.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose máxima recomendada de **FOSTAIR® 200/6** em uma administração única é de 2 acionamentos (doses). Quatro acionamentos (doses) cumulativos de **FOSTAIR® DPI 200/6** (total de 800 mcg de dipropionato de beclometasona e 24 mcg de formoterol administrados como uma única dose) foram



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

estudadas em pacientes asmáticos. O tratamento cumulativo não causou efeitos anormais clinicamente relevantes nos sinais vitais, e eventos adversos sérios ou graves não foram observados.

Doses inaladas de **FOSTAIR®** 100/6 até doze acionamentos cumulativos (total de dipropionato de beclometasona de 1.200 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.

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

Em caso de superdose de formoterol, é indicado tratamento sintomático e de suporte. Casos graves devem ser internados. O uso de bloqueadores β -adrenérgicos cardiosseletivos 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 5 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” (risco de supressão adrenal). Pode ser necessário monitoramento da reserva adrenal. O tratamento deve ser continuado na dose suficiente para controlar a asma.

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

DIZERES LEGAIS:

Venda sob prescrição médica.

Reg. M.S.: 1.0058.0114

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

Fabricado por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma - Itália

Embalado por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A – Parma – Itália

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

OU

CHIESI Farmacêutica Ltda.- Santana do Parnaíba - S.P - Brasil

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 de Parnaíba - S.P.

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/12/2020.

FOSTAIR 200_AER_100580114_VPS1

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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	027373113 1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Adequação a RDC 47/09 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP3 FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VPS3	Aerossol
14/06/2013	047506713 5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2011	484440/11-8	1449 – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	28/05/2013	<ul style="list-style-type: none"> Para quê este medicamento é indicado?/ Indicação 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP4 FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VPS4	Aerossol
16/7/2013	057387313 3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2012	0822926/12- 1	1449 – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	02/07/2013	<ul style="list-style-type: none"> Para quê este medicamento é indicado? Como devo usar este medicamento? Indicação 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP5 FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							<ul style="list-style-type: none"> Posologia 		
20/10/2014	0940184149	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2011	780548/11-9	1498 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão de nova forma farmacêutica no País	14/07/2014	<ul style="list-style-type: none"> 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
21/12/2015	1106611153	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Dizeres Legais 	FOSTAIR_DPI_100580114_VP2	Pó para Inalação

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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/01/2016	1176453168	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Como devo usar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? • Posologia e modo de usar • Reações adversas 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP6 FOSTAIR_DPI_100580 114_VP3 FOSTAIR_SOL_AER_ DPI_100580114_VPS7	Aerossol Pó para Inalação
13/09/2018	0893992186	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2016	1180512/16-9	Inclusão de novo acondicionamento	27/08/2018	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações • Como devo usar este medicamento? / Posologia e modo de usar • Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações adversas 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP7 FOSTAIR_DPI_100580 114_VP3 FOSTAIR_SOL_AER_ DPI_100580114_VPS8	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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/09/2018	092307418 2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	0457727/15- 2	Inclusão de Nova Indicação	17/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? / INDICAÇÕES • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ POSOLOGIA E MODO DE USAR • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP7 FOSTAIR_DPI_100580 114_VP4 FOSTAIR_SOL_AER_ DPI_100580114_VPS9	Pó para inalação

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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/02/2019	013644719 2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • POSOLOGIA E MODO DE USAR • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 	FOSTAIR_SOL_AER_1 00580114_VP8 FOSTAIR_DPI_100580 114_VP5 FOSTAIR_SOL_AER_ DPI_100580114_VPS10	Pó para inalação Solução 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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/05/2019	0408843193	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	1189275/18-7	RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	06/05/2019	<ul style="list-style-type: none"> INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA 	FOSTAIR_DPI_100580114_VP6 FOSTAIR_SOL_AER_DPI_100580114_VPS11	Pó para inalação
20/04/2021	1514136215	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS 	FOSTAIR_SOL_AER_DPI_100580114_VPS12	Pó para inalação Solução aerossol
29/06/2021	2517205213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2015	0580970/15-3	1315 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de nova concentração no País	28/12/2020	<ul style="list-style-type: none"> Nova concentração 	FOSTAIR 200_SOL_AER_100580114_VP 01 FOSTAIR 200_SOL_AER_100580114_VPS 01	Solução aerossol
13/09/2021	3621222219	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2018 18/03/2021	0855621/18-1 1049009214	11116 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	15/03/2021 18/03/2021	<ul style="list-style-type: none"> Nova concentração 	FOSTAIR 200_PO_INAL_100580114_VP 01 FOSTAIR 200_PO_INAL_100580114_VPS 01	Pó para Inalação

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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicamento				
29/09/2023	4762436224	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> DPI: Cuidados de Armazenamento e Modo de Usar Fostair 100: Dizeres legais 	FOSTAIR 100_DPI_100580114_V P07 FOSTAIR 100_SOL_AER_100580114_V P9 FOSTAIR 100_SOL AER_DPI_100580114_VPS13 FOSTAIR 200_PO INAL_100580114_V P02 FOSTAIR 200_PO INAL_100580114_VPS02	Pó para inalação Solução 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	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
A ser gerado	A ser gerado	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/10/2022	4882615224	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	17/04/2023	<ul style="list-style-type: none"> Cuidados de Armazenamento e Modo de Usar Dizeres legais 	FOSTAIR 100_SOL_AER_100580 114_VP10 FOSTAIR 100_SOL AER_DPI_100580114_ VPS14	Solução aerossol, 100/6
			09/03/2023	0235958238	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	09/03/2023			