

FOSTAIR® 100/6

dipropionato de beclometasona 100 mcg

fumarato de formoterol 6 mcg

APRESENTAÇÕES:

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

Cada dose de **FOSTAIR® DPI** contém:

dipropionato de beclometasona.....	100 mcg
fumarato	de 6 mcg
formoterol.....	
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 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.¹

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.²

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.³

Asma: terapia de manutenção e alívio:

Um 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.⁴

DPOC

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.⁵

Referências Bibliográficas:

- 1) Clinical Study Report n° CCD-0705-CSR-0027, version 01, date 16 July 2010: A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation inhalation powder, administered via the NEXT DPI Inhaler, versus 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.
- 2) 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.

- 3) Clinical Study Report n° 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.
- 4) Clinical Study Report n° 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.
- 5) Clinical Study Report n° 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismos de Ação e Efeitos Farmacodinâmicos:

FOSTAIR® DPI contém dipropionato de beclometasona e formoterol, na forma de pó para inalação, liberando partículas extrafinas com uma média de diâmetro aerodinâmico de massa de 1,4-1,5 micrômetros e uma deposição pulmonar alta e homogênea. As partículas extrafinas de **FOSTAIR®** são em média muito menores que as partículas de formulações não extrafinas.

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

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

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

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 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.

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.

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® 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.

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

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

Não existem dados clínicos relevantes a respeito do uso de **FOSTAIR**[®] durante a 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 alternativa estabelecida mais segura.

FOSTAIR[®] só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais. A menor dose efetiva necessária para manter um controle adequado da asma deve ser utilizada no tratamento durante a gravidez.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou 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.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Esse medicamento pode causar resultado positivo em testes antidopagem em atletas. Consulte a Lista Proibida vigente, Código Mundial Antidopagem disponível no endereço eletrônico da Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem para mais informações.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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 procarbazona, 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 hipocalemia do β -2-agonista. A hipocalemia pode elevar a disposição à arritmia em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

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

Use o medicamento conforme indicado.

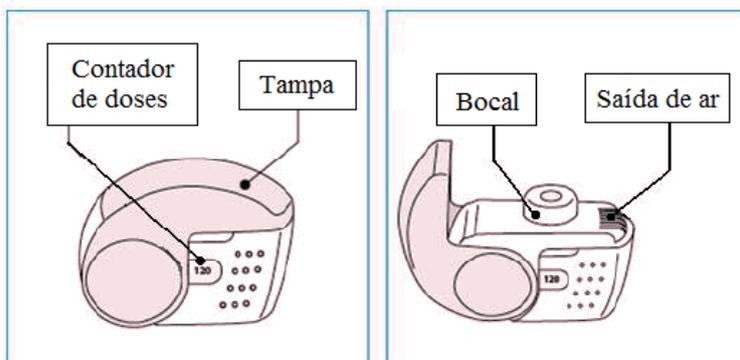
Se você não tiver certeza se sua dose está correta, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

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:

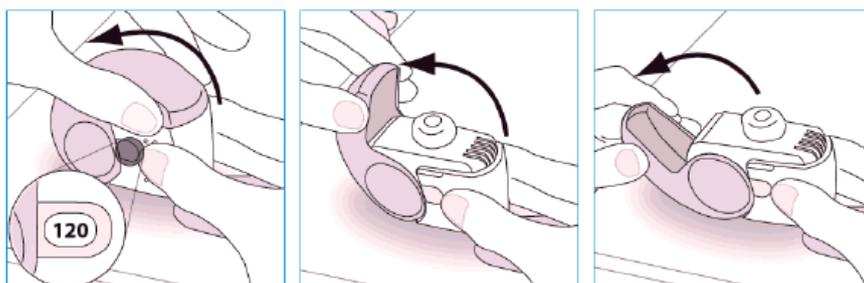
1. Abrir o cartucho e o envelope de alumínio e retirar o seu dispositivo. Não usar seu dispositivo se o envelope de alumínio não estiver lacrado ou se estiver danificado.
2. Verificar seu dispositivo. Se seu dispositivo estiver quebrado ou danificado não usar.
3. Checar o contador de doses. Se seu dispositivo for novo, deverá aparecer “120” no mostrador.

Como usar seu dispositivo NEXT® DPI:

Inspeção visual

1. Verificar: 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, descartar seu dispositivo e adquirir um novo).
2. Certificar-se que a tampa esteja completamente fechada antes de usá-lo.

Abrir

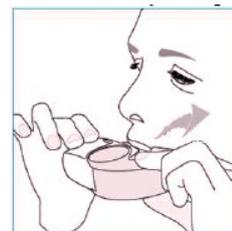


3. Segurar seu dispositivo firmemente na posição indicada na figura.
4. Abrir a tampa completamente.
5. Antes de inalar expirar tanto quanto for confortável;
 - Não expirar através do seu dispositivo.

Inalar

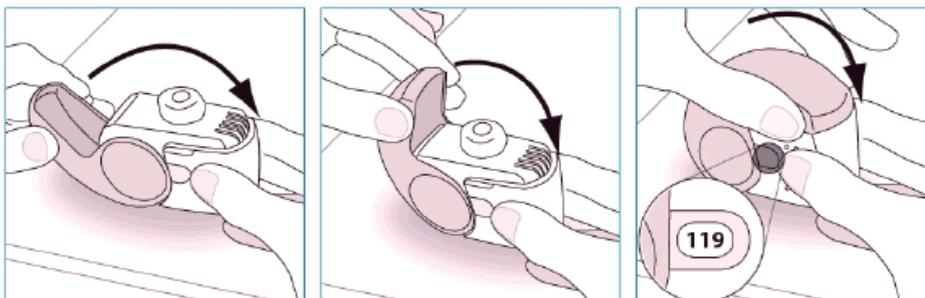
Sempre que possível, ficar de pé ou sentar-se em posição vertical quando for utilizar o medicamento.

6. Levar o dispositivo à boca e colocar o bocal entre os lábios.
 - Não tampar a saída de ar ao segurar o dispositivo.
 - Não inalar 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** inalar pelo nariz.
 - **Não** remover o dispositivo dos lábios durante a inalação.
8. Após a inalação, remover o dispositivo da sua boca.
9. Segurar o ar por 5 a 10 segundos ou o quanto for confortável.
10. Expirar normalmente;
 - Não expirar através do seu dispositivo. Isso pode afetar o desempenho do dispositivo.



Fechar

11. Colocar seu dispositivo na posição vertical e fechá-lo completamente
12. Verificar 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, esperar até a sua próxima dose e considerar esta dose como normal. Não usar uma dose extra.



Caso necessite de outra dose, manter o dispositivo na posição vertical e repetir 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 o dispositivo. Mantenha-o seco.

FOSTAIR® DPI - Modo de administração:

NEXT® DPI é um dispositivo ativado por meio 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 a 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[®] 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 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, hiperglicemina, 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 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.

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

cl 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 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 precaução (risco de supressão adrenal). Pode ser necessária monitoria da reserva adrenal.

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:

Registro: 1.0058.0114

Registrado e Importado por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

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

Produzido por: Chiesi Farmaceutici S.p.A – Parma – Itália ou Chiesi SAS - La Chaussée Saint Victor - França

Embalado (embalagem secundária) por: Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma – Itália ou Chiesi SAS - La Chaussée Saint Victor - França ou Chiesi Farmacêutica Ltda. - Santana de Parnaíba - S.P.

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/01/2025



FOSTAIR_SOL_AER_DPI_100580114_VPS15