

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clenil[®] Compositum A

dipropionato de beclometasona
sulfato de salbutamol

APRESENTAÇÕES

Suspensão inalatória.

Cada mL contém 400 mcg de dipropionato de beclometasona e 800 mcg de salbutamol (na forma de sulfato de salbutamol).

Embalagem com 10 flaconetes contendo 2 mL cada.

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL contém:

dipropionato de beclometasona.....	400mcg
salbutamol (na forma de sulfato de salbutamol).....	800 mcg
Excipientes.....q.s.p.....	1,0 mL

Excipientes: polissorbato 20, laurato de sorbitana, cloreto de sódio, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clenil[®] Compositum A é indicado para o tratamento da asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente asmático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico de experimentação pós-comercialização foi realizado com uma nova formulação galênica, em suspensão para nebulização, da associação dipropionato de beclometasona e salbutamol, contendo 400 mcg de beclometasona e

800 mcg de salbutamol por mililitro. Um total de 215 crianças com diagnóstico de asma persistente de intensidade leve a moderada foram incluídas, e 212 completaram o período de avaliação dos parâmetros de aceitabilidade, eficácia e tolerabilidade, realizado durante duas semanas de tratamento utilizando aparelhos nebulizadores de jato ou pneumáticos. A associação em suspensão proporcionou excelente e boa eficácia clínica em 94% dos pacientes avaliados. A aceitabilidade do uso da associação, através da nebulização, foi considerada excelente em 96,3% dos casos. A maioria dos pacientes teve significativa redução das crises diárias e noturnas, já ao final da primeira semana de tratamento.

A tolerabilidade foi considerada boa na maioria das crianças. As reações adversas foram reportadas por somente 27 pacientes (12,7%) e os efeitos indesejáveis mais comuns foram taquicardia, tremores de extremidades, náuseas e vômitos. A maioria das reações foi considerada de leve intensidade, não determinando abandono ao tratamento. Em conclusão, a associação beclometasona e salbutamol administrada através de aparelhos de nebulização, na forma de suspensão, proporciona altos índices de eficácia e aceitabilidade.¹

As Diretrizes Internacionais recomendam o tratamento regular com corticosteroides inalatórios em crianças com chiado frequente, porém na utilização de acordo com a necessidade o broncodilatador inalatório sozinho ou em associação com corticosteroides é também frequentemente usado na prática médica. O objetivo do respectivo estudo foi avaliar 3 diferentes grupos em relação a efetividade do tratamento, sendo eles: nebulização com corticosteroide e utilização de broncodilatador quando necessário, nebulização da combinação de broncodilatador e corticosteroide quando necessário ou a utilização de broncodilatador sozinho em crianças pré-escolares com chiado frequente. Este estudo foi um duplo-cego, duplo-dummy, randomizado, de grupos paralelos. Depois de duas semanas sem utilização de tratamentos, 276 crianças sintomáticas com chiado frequente, com idades entre 1-4 anos, foram divididos aleatoriamente em três grupos para um tratamento de 3 meses com nebulização: (1) 400 mcg de beclometasona duas vezes ao dia mais 2500 mcg de salbutamol quando necessário; (2) placebo duas vezes ao dia mais uma combinação de 800 mcg beclomethasone/1600 mcg de salbutamol quando necessário; (3) placebo duas vezes ao dia mais 2500 mcg salbutamol quando necessário. O principal resultado avaliado foi a porcentagem de dias livres de sintomas. Os resultados secundários avaliados incluíram classificação de sintomas, uso da medicação de alívio e frequência das exacerbações. Tanto o uso regular de beclometasona quanto o uso de quando necessário da combinação foram associados a poucos sintomas. O número de eventos adversos e reações adversas não diferiram

entre os grupos. O estudo mostra que o tratamento regular com nebulização com corticosteroide é o tratamento mais eficaz para crianças pré-escolares com chiado frequente, independente da presença ou ausência de fatores de risco para o desenvolvimento asma. Porém, os resultados sugerem que a utilização da combinação fixa de um broncodilatador de curta ação e um corticosteroide inalatório para um tratamento de resgate, é considerada uma boa alternativa em comparação ao uso quando necessário de um broncodilatador de curta ação sozinho.²

Referências Bibliográficas:

1. Fiterman J, Brancatelli A. Estudo cooperativo multicêntrico para avaliação da aceitabilidade, efetividade e tolerabilidade da associação beclometasona e salbutamol, administrada em aparelhos de nebulização, sob a forma de suspensão, em pacientes pediátricos asmáticos. **Revista Brasileira de Medicina** 2003;60 (4):1-6.
2. Papi A et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. **Allergy**. 2009; 64(10):1463-71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Clenil[®] Compositum A é constituído da associação de um broncodilatador, o salbutamol, com um corticosteroide ativo por nebulização, o dipropionato de beclometasona.

O salbutamol é caracterizado por uma rápida e segura ação antiespástica brônquica, que determina uma eficaz broncodilatação e pronta melhora da função respiratória. A ação do salbutamol ocorre na musculatura brônquica, sem provocar, normalmente, efeito cardiocirculatório indesejável.

O dipropionato de beclometasona controla a hiperreatividade brônquica, reduzindo o edema e a hipersecreção, inibindo progressivamente o surgimento do broncoespasmo. Os dois princípios ativos se completam e se potencializam. A atividade do dipropionato de beclometasona é limitada à árvore brônquica, sem causar efeito sistêmico e, portanto, sem inibir a função suprarrenal, nas doses terapêuticas.

A fim de obter pleno sucesso terapêutico, é importante que o paciente siga atentamente as instruções de uso e aprenda a inalar corretamente o medicamento.

Os testes farmacológicos mostraram que **Clenil® Compositum A** possui as seguintes propriedades: atividade anti-inflamatória marcante e muito similar ao dipropionato de beclometasona nos testes realizados (inflamação da córnea e granuloma de corpo estranho) e efeitos espasmolíticos maiores do que os ativos isolados, tanto na intensidade quanto na duração, em todos os testes executados (indução do broncoespasmo por acetilcolina e histamina em aerossol, e estimulação elétrica por ovalbumina em aerossol).

Propriedades Farmacocinéticas

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

Segurança pré-clínica

Toxicidade Aguda

DL50 (ratos, camundongos, por via oral e por inalação): a toxicidade aguda foi muito baixa, assim como na dose máxima administrada nenhuma morte ocorreu entre os animais estudados.

Toxicidade crônica

Estudos realizados em ratos macho e fêmea, por inalação (24 semanas): nenhum relato prejudicial foi encontrado em doses muito altas (maior que o recomendado).

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

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

Toxicidade fetal e estudo dos efeitos sobre a fertilidade

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

Mutagênese

O produto não é mutagênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clenil[®] Compositum A é contraindicado para pacientes sensíveis a quaisquer dos princípios ativos (dipropionato de beclometasona e salbutamol) ou demais componentes da fórmula.

O medicamento é contraindicado em infecções virais ativas ou inativas, e tuberculose pulmonar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Clenil[®] Compositum A deve ser usado apenas no período inicial e não para tratamentos prolongados (tratamentos contínuos superiores a 10 dias não são recomendados).

O uso do produto, especialmente por períodos prolongados, pode causar fenômenos de sensibilização e, raramente, efeitos colaterais sistêmicos. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido e iniciado um mais adequado.

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

Efeitos sistêmicos podem ocorrer em pacientes utilizando altas doses do produto por períodos longos de tempo. Esses efeitos são muito menos prováveis do que quando se utiliza corticoides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem síndrome de Cushing, aparência Cushingoide, supressão da adrenal, retardo no crescimento de crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral óssea, catarata, glaucoma, e mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Por isso, é importante que o paciente

seja regularmente reavaliado e que a dose de corticosteroide inalatório seja reduzida para a menor dose na qual o controle efetivo da asma seja mantido.

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

Somente após uma superdosagem contínua certo grau de atrofia corticoadrenal pode ocorrer.

Agentes simpatomiméticos devem ser usados com cautela em pacientes que podem ser particularmente sensíveis aos seus efeitos.

Clenil® Compositum A só deverá ser administrado em caso de absoluta necessidade e sob rígido controle médico nos pacientes com doença coronariana, arritmias, hipertensão arterial e nos pacientes com quadro clínico de glaucoma, hipertireoidismo, feocromocitoma, diabetes e hipertrofia prostática.

Existem algumas evidências a partir de dados pós-comercialização e literatura publicada de ocorrências raras de isquemia do miocárdio associadas ao uso de salbutamol. Pacientes com doença cardíaca grave (por exemplo: doença isquêmica do coração, taquiarritmia, ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo salbutamol para doenças respiratórias, devem ser advertidos para procurar assistência médica caso sintam dor no peito ou outros sintomas de agravamento da doença cardíaca.

Eventuais infecções das cavidades nasais e paranasais deverão ser tratadas com terapêutica específica, não constituindo, porém, contraindicação específica ao tratamento com **Clenil® Compositum A**.

Um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que recebem

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

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

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

Uso Geriátrico:

Clenil[®] Compositum A pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas às precauções comuns ao produto.

Administração durante a gravidez e lactação:

Não se recomenda o uso nos primeiros três meses de gravidez e durante o período de amamentação; o uso do produto deverá ser criteriosamente avaliado em função do risco-benefício esperado.

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.

Para esportistas:

O uso de **Clenil[®] Compositum A**, sem necessidade terapêutica, é considerado como doping e pode causar positividade aos testes anti-doping.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Clenil® Compositum A possui interação medicamentosa com medicamentos beta-bloqueadores (propranolol, por exemplo), e a administração em pacientes previamente tratados com altas doses de outros fármacos simpatomiméticos não é recomendada.

O dipropionato de beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que os outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis. No entanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, é aconselhável o cuidado e o acompanhamento adequado com o uso de tais medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Guarde o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade é de 36 meses.

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.

Após a abertura do flaconete este deve ser conservado em refrigerador e utilizado dentro de 24 horas. Após abertura do envelope, os flaconetes devem ser utilizados no máximo em 3 meses.

Clenil® Compositum A é uma suspensão levemente esbranquiçada e inodora (sem cheiro), que pode apresentar partículas brancas dispersas no meio líquido (essas tendem a desaparecer após forte agitação).

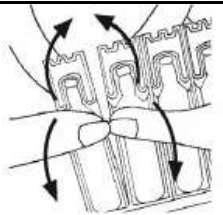
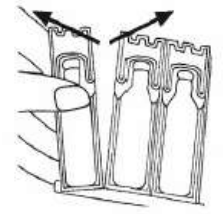
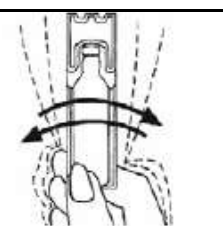
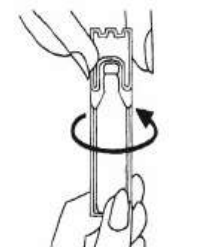

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

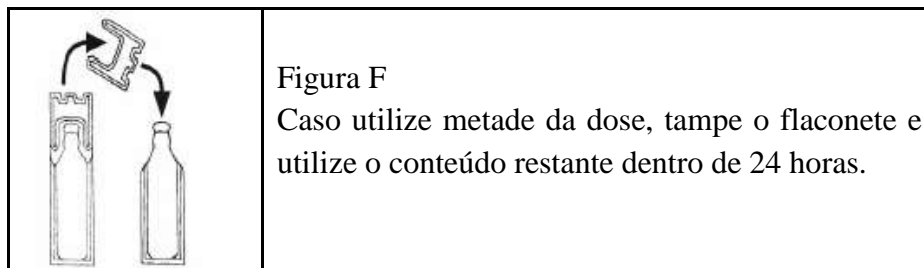
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para permitir a aplicação do medicamento **Clenil® Compositum A** é necessário a utilização de aparelho nebulizador.

INSTRUÇÕES DE USO

	Figura A Dobre nas duas direções.
	Figura B Separe o flaconete na parte superior e depois na parte inferior.
	Figura C Agitar bem antes de usar.
	Figura D Para abrir, gire a tampa do flaconete para o lado esquerdo.
	Figura E Para gotear, basta pressionar o flaconete.



POSOLOGIA

Adultos: Um flaconete de **Clenil® Compositum A** (2 mL), a cada 24 horas (1 vez ao dia) ou a cada 12 horas (2 vezes ao dia). Cada dose contém 800 mcg de dipropionato de beclometasona e 1600 mcg de salbutamol.

Crianças: Meio flaconete de **Clenil® Compositum A** (1 mL), a cada 24 horas (1 vez ao dia) ou a cada 12 horas (2 vezes ao dia). Cada meia dose contém 400 mcg de dipropionato de beclometasona e 800 mcg de salbutamol.

O limite máximo diário de administração recomendado em adultos é de 1600 mcg de dipropionato de beclometasona e 3200 mcg de salbutamol, ou seja, 2 flaconetes de **Clenil® Compositum A**.

O limite máximo diário de administração recomendado em crianças é de 800 mcg de dipropionato de beclometasona e 1600 mcg de salbutamol, ou seja, 1 flaconete de **Clenil® Compositum A**.

Uso geriátrico:

Clenil® Compositum A pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas às precauções comuns ao produto.

Os flaconetes apresentam uma marca correspondente à meia-dose.

Agitar antes de usar.

O medicamento deve ser administrado por meio de aparelho para nebulização (aerossolterapia). Pode ser diluído em soro fisiológico na proporção de 1:1, ou seja, 1 mL de soro para cada 1 mL do produto.

Atenção: devido à pequena quantidade liberada em aparelhos chamados ultrassônicos, a administração de Clenil® Compositum A deve ser feita em nebulizadores pneumáticos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Até o momento não foram relatados quaisquer efeitos graves pela utilização do medicamento **Clenil® Compositum A**, de acordo com as doses aconselhadas. Como observado durante a terapêutica com o dipropionato de beclometasona na forma de spray, existe a possibilidade de ocorrência de micose na cavidade oral (formação de placas brancas). Porém, esse efeito regride rapidamente após terapia local apropriada com alcalinizante (medicamento que diminui a acidez bucal) ou com antimicótico. Pode-se reduzir ou prevenir essa reação, realizando-se uma lavagem bucal com água, após cada nebulização. Verificou-se que em alguns pacientes, após a utilização de doses elevadas, apareceram efeitos colaterais transitórios (pequeno aumento da frequência cardíaca, leve tremor muscular), mas que estes regrediram após os primeiros dias de tratamento. Se necessário, a dose pode ser reduzida.

Efeitos colaterais sistêmicos são extremamente improváveis, devido à baixa dose administrada, mas podem ocorrer com tratamento prolongado.

Como ocorre com outros medicamentos inalatórios, há possibilidade de ocorrência de broncoespasmo paradoxal. Pode ocorrer, muito raramente, arritmias cardíacas (incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles) e isquemia do miocárdio.

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

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

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

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

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

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

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS:

Reg. M.S.: 1.0058.0077

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

CRF-SP nº 12.448

Fabricado por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Parma – Itália.

Embalado (embalagem secundária) por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Parma – Itália ou Chiesi Farmacêutica Ltda. - Santana de Parnaíba - 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



CHIESI FARMACÊUTICA

Rua Alexandre Dumas, 1658

(12º e 13º andares)

Tel.: 5511 3095 2300

Fax: 5511 3095 2356

Santana de Parnaíba - SP CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - Indústria Brasileira - ®

Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 11 45 25

www.chiesi.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/03/2019



CLENIL COMPOSITUM A_SUS_INAL_100580077_VPS7