

## FORASEQ™

fumarato de formoterol diidratado  
budesonida

### Forma farmacêutica e apresentações

Cápsula contendo pó seco para inalação.

Tratamento 1: cápsula contendo 12 microgramas de fumarato de formoterol diidratado micronizado para inalação.

Tratamento 2: cápsula contendo 200 ou 400 microgramas de budesonida para inalação.

Embalagens com 60 cápsulas de fumarato de formoterol diidratado + 60 cápsulas de budesonida e um inalador.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE)

#### Composição

Tratamento 1: cada cápsula com pó para inalação contém: 12 microgramas de fumarato de formoterol diidratado.

*Excipiente:* lactose.

Tratamento 2: cada cápsula com pó para inalação contém: 200 microgramas ou 400 microgramas de budesonida.

*Excipiente:* lactose.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** FORASEQ contém cápsulas de formoterol, que tem ação broncodilatadora e cápsulas de budesonida que tem ação na redução da inflamação das vias aéreas dos pulmões. O uso seqüencial de um broncodilatador com início de ação imediata e um esteróide promove aumento da deposição do esteróide nas vias aéreas e conseqüente melhora do controle da asma. O tratamento deve ser seguido regularmente mesmo após o desaparecimento dos sintomas, sempre seguindo a orientação médica.

**Cuidados de armazenamento:** FORASEQ pode ser conservado por um período de até 12 meses em geladeira (entre 2°C e 8°C) seguido por um período de 12 meses em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) mantendo seus padrões de qualidade.

O medicamento é conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) do momento da fabricação até a saída do medicamento do depósito da Novartis Biociências S.A. Após a saída do medicamento deste depósito, o medicamento é conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por no máximo 12 meses. A data de utilização, que será de 12 meses a partir da data da saída do medicamento do depósito da Novartis, será impressa no cartucho, garantindo o período correto de uso.

Portanto, você deve conservar o medicamento em temperatura ambiente e utilizar até a data de utilização impressa no cartucho no campo “Utilizar o medicamento até”, mesmo que a data de validade seja superior.

**Prazo de validade:** A data de validade está impressa no cartucho bem como a data de utilização, no campo “Utilizar o medicamento até”. Não usar o produto após a data de utilização, mesmo que a data de validade seja superior.

**Gravidez e lactação:** Informe seu médico se você está grávida ou pretende engravidar. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. O formoterol e a budesonida não devem ser utilizados durante a gravidez, a menos que seu médico o indique. Seu médico discutirá com você os potenciais riscos de utilizar FORASEQ durante a gravidez. Informe ao seu médico se está amamentando. Mães que estejam fazendo uso de formoterol não devem amamentar.

**Cuidados de administração:** Antes de inalar o medicamento, leia atentamente estas instruções, pois elas contêm informações importantes sobre o produto. Em caso de dúvida, peça orientação ao seu médico.

Para assegurar uma administração adequada, o paciente deve ser informado sobre como usar adequadamente o inalador pelo médico ou por outro profissional de saúde.

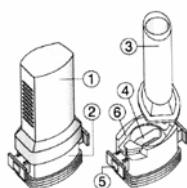
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. As cápsulas só devem ser retiradas do blíster imediatamente antes do uso.

**As cápsulas não podem ser ingeridas:** elas devem ser utilizadas somente com o tipo de inalador fornecido na embalagem. Se você esquecer de administrar uma dose, faça-o assim que você se lembrar. Caso esteja perto do horário da próxima dose, não administre uma dose dobrada para compensar aquela que você se esqueceu; volte para seu esquema de tratamento habitual. Se você tiver acidentalmente usado uma dose maior de formoterol que a prescrita por seu médico, você pode se sentir enjoado ou vomitar, ou ter tremores, dor de cabeça, aceleração do batimento cardíaco ou sonolência. Avise imediatamente seu médico ou vá para um pronto-socorro. Você pode precisar de atenção médica. Leve a embalagem do medicamento com você.

### **Como usar as cápsulas com o inalador**

**Atenção: Não engolir as cápsulas. Usar exclusivamente para inalação.**

O inalador é composto pelas seguintes partes:



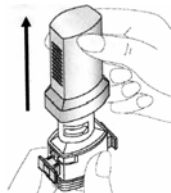
1. uma capa para proteger o bocal;
2. a base que permite uma liberação adequada do medicamento da cápsula;

A base consiste em:

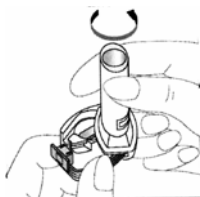
3. bocal;
4. compartimento para a cápsula;
5. botões com “asas” laterais projetadas e pinos em cada lado;
6. um canal de passagem do ar.

Para usar o inalador, proceda do seguinte modo:

1 - Retire a tampa do inalador.



2 – Abra o compartimento da cápsula, segurando firmemente a base do inalador e girando o bocal na direção indicada pela seta.

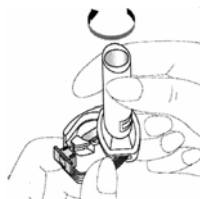


3 – Assegure que seus dedos estejam completamente secos. Retire uma cápsula de formoterol (Tratamento 1) do blíster apenas imediatamente antes do seu uso e coloque-a no fundo do compartimento da cápsula.

Atenção: Não coloque a cápsula no bocal!



4 - Feche o compartimento da cápsula, voltando o bocal até que você escute um “click”.

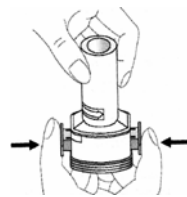


5 – Para liberar o pó da cápsula:

- Segure o inalador na posição vertical com o bocal para cima;
- Pressione firme e simultaneamente os botões para romper a cápsula. Em seguida, solte os botões. Faça isso apenas uma vez.

Obs: Neste passo, a cápsula pode partir-se em pequenos fragmentos de gelatina que podem atingir sua boca ou a garganta. No entanto, a gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Não

perfure a cápsula mais de uma vez. Se os botões travarem, puxe-os de volta a sua posição inicial com ajuda das “asas” laterais.



6 - Expire o máximo possível.



7- Para inalar seu medicamento profundamente para suas vias aéreas:

- Coloque o bocal do inalador na boca e incline levemente sua cabeça para trás;
- Feche firmemente os lábios ao redor dele;
- Inspire, pela boca, de maneira rápida e o mais profundamente possível.

Obs: Você deve ouvir um som de vibração, como se a cápsula girasse no espaço superior ao compartimento da cápsula. Se não ouvir esse ruído, abra o compartimento da cápsula e verifique se a cápsula está desprendida. Caso a cápsula esteja presa, abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo, bata levemente no seu fundo e, em seguida, repita o passo 7.

NÃO TENTE DESPRENDER A CÁPSULA apertando repetidamente os botões.



8 – Após inspirar através do inalador, segure sua respiração pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir; enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida, expire pelo nariz. Abra o compartimento da cápsula e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Se ainda restar pó na cápsula, repita os passos de 6 a 8.

Obs.: Caso seu médico tenha recomendado o uso de 2 cápsulas (24 microgramas) de **formoterol** (Tratamento 1), repita os passos de 3 a 8. **NUNCA COLOQUE DUAS CÁPSULAS NO INALADOR AO MESMO TEMPO.**

9 - Aguarde pelo menos 1 minuto.

10 –Repita os passos de 3 a 8, agora utilizando 1 cápsula de **budesonida** (Tratamento 2).

Obs.: Caso seu médico tenha recomendado o uso de 2 cápsulas de **budesonida** (Tratamento 2), repita o passo 10. **NUNCA COLOQUE DUAS CÁPSULAS NO INALADOR AO MESMO TEMPO.**

11 - Após o uso de todo o pó, abra o compartimento da cápsula (veja passo 2). Remova a cápsula vazia e utilize um pano seco ou uma escova macia para remover qualquer pó que por ventura restou.

Obs.: não utilize água para limpar o inalador.



12 - Feche o bocal e recoloque a tampa.

Enxágue bem a sua boca com água, sem engolir, após a administração do medicamento. Este procedimento reduzirá a probabilidade de desenvolvimento de placas por infecção fúngica (*Candida albicans*) na boca.

**Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** Como todos os medicamentos, FORASEQ pode causar alguns efeitos adversos, embora não ocorram em todos os pacientes.

fumarato de formoterol diidratado - Em alguns estudos clínicos com formoterol, graves crises de asma foram observadas (aumento grave na falta de ar, tosse, chiado ou aperto no peito, que podem resultar em hospitalização). Informe imediatamente seu médico caso você tenha broncoespasmo com chiado ou tosse e dificuldade de respirar (efeitos incomuns, afetam menos de 1 em cada 100 pacientes) ou tenha reações alérgicas, como, por exemplo, sensação de estar com a pressão baixa, desenvolver *rash*, ou experimentar coceira ou inchaço facial, sinta sintomas de fraqueza muscular, espasmo muscular ou ritmo cardíaco anormal (isto pode significar que você tem um baixo nível de potássio no sangue) ou tenha batimento cardíaco irregular. Estes efeitos graves são muito raros (afetam menos de 1 em cada 10.000 pacientes).

Outros efeitos: Comuns (afetam de 1 a 10 em cada 100 pacientes): dor de cabeça, tremor, palpitações. Incomuns (afetam menos de 1 em cada 100 pacientes): agitação, ansiedade, nervosismo, dificuldade para dormir, tontura, aceleração do batimento do coração, irritação da garganta, câibras e dores musculares. Muito raros (afetam menos de 1 em cada 10.000 pacientes): náusea, alteração do paladar, inchaço das mãos, tornozelos e pés, **sede excessiva, eliminação da urina frequente e cansaço por um longo período (uma possível indicação de alta concentração de açúcar no sangue).**

budesonida - Alguns efeitos podem ser raros, porém graves (afetam entre 1 e 10 em cada 10.000 pacientes).

- Se você apresentar dificuldade em respirar com chiado ou tosse;

- Se você apresentar graves reações alérgicas de pele com erupção cutânea, coceira, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, vertigem e/ou inchaço da face ou garganta;

- Se você desenvolver fraqueza extrema, perda de peso, náusea e diarreia persistente; estes podem ser sintomas de uma diminuição da atividade da glândula adrenal;
- Se você desenvolver ganho de peso, face em formato de lua, fraqueza e/ou obesidade abdominal; estes podem ser sintomas de um distúrbio hormonal chamado de Síndrome de *Cushing*;
- Se você apresentar visão borrada ou alterada (visão turva ou pressão aumentada no olho).

Alguns desses efeitos desaparecem no decorrer do tratamento. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

### **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento, mesmo se o medicamento foi obtido sem prescrição médica. Isto é particularmente importante caso você esteja fazendo uso de algum dos seguintes medicamentos:

- Inibidores da monoaminoxidase (iMAO) ou antidepressivos tricíclicos, os quais são medicamentos usados no tratamento da depressão e distúrbios de humor;
- Agentes simpatomiméticos, os quais são medicamentos como a adrenalina, usados no tratamento da asma e da congestão nasal;
- Antihistamínicos, medicamentos usados na prevenção ou no tratamento dos sintomas da resposta alérgica;
- Esteróides, medicamentos usados no tratamento da asma e outras doenças inflamatórias;
- Diuréticos, medicamentos usados no tratamento de edema (retenção de líquido), insuficiência cardíaca e pressão alta;
- Beta-bloqueadores, medicamentos usados para o tratamento de pressão alta, insuficiência cardíaca, angina, ansiedade, ritmo cardíaco anormal. Certos colírios usados para o tratamento de glaucoma podem conter beta-bloqueadores;
- quinidina, disopirâmida e procainamida, medicamentos utilizados no tratamento do ritmo cardíaco anormal;
- Derivados de fenotiazinas, os quais são um grupo de medicamentos que controlam desordens mentais como esquizofrenia, mania, condições psicóticas e ansiedade;
- Digitálicos, medicamentos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca e ritmo cardíaco anormal;
- Derivados de xantina, uma classe de medicamentos utilizados no tratamento da asma e doenças obstrutivas crônicas das vias aéreas.
- - alguns medicamentos utilizados para o tratamento de infecções (por ex., itraconazol, cetoconazol, claritromicina, rifampicina)
- - alguns medicamentos utilizados no tratamento de HIV (por ex., ritonavir, nelfinavir)
- - alguns medicamentos utilizados no tratamento de arritmias cardíacas (por ex., amiodarona)

Se você estiver utilizando qualquer um dos medicamentos citados, seu médico deverá alterar a dose ou você deverá tomar outras precauções.

**Contra-indicações e precauções:** O uso de FORASEQ é contra-indicado a pacientes com alergia conhecida (hipersensibilidade) à budesonida e/ou formoterol ou à lactose. A budesonida também é contra-indicada em pacientes com ou que sofreram de tuberculose pulmonar.

Caso qualquer uma das condições acima se aplique a você, não utilize este medicamento e entre em contato com seu médico.

Este medicamento contém lactose (açúcar do leite). Se você tiver intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de utilizar budesonida e/ou formoterol.

FORASEQ não deve ser utilizado por crianças com menos de 6 anos de idade.

Se uma criança estiver utilizando um corticóide inalatório em altas doses por um longo período de tempo, o médico irá monitorar a altura da criança como parte do *check-up* regular.

Tenha cuidado especial com budesonida:

- Caso você esteja utilizando outro medicamento corticosteróide.

- Se sofrer de algum outro problema respiratório que não seja asma.

Caso qualquer uma das condições se aplique a você, informe seu médico antes de utilizar budesonida.

- Se você desenvolver uma infecção de pulmão ou de via respiratória durante o tratamento com budesonida. Os sintomas podem incluir piora da tosse, febre ou secreções das vias respiratórias.

- Se você apresentar dificuldade de respirar com chiado ou tosse após o uso de budesonida.

- Se você apresentar erupção cutânea, coceira, urticária, dificuldade de respirar ou engolir, vertigem ou inchaço da face e garganta durante o tratamento com budesonida.

- Se você apresentar alteração de peso, fraqueza, obesidade abdominal, náusea ou diarreia persistente durante o tratamento com budesonida.

- Se você apresentar visão borrada ou alterada durante o tratamento com budesonida.

Se você desenvolver qualquer um dos sintomas acima, informe imediatamente seu médico.

Outras advertências:

- **Não** engula as cápsulas – elas devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerolizer.

- Você **não** deve tentar inalar as cápsulas com um inalador diferente.

- Se você perceber que seu chiado ou a falta de ar estiver piorando, informe seu médico.

- **Não** utilize budesonida para tratar um ataque repentino de falta de ar. Você receberá um outro medicamento para isso.

- Não interrompa a terapia com antiinflamatório oral repentinamente. Caso você tenha sido mantido em terapia com antiinflamatório oral por um longo período de tempo, seu médico deverá reduzir gradualmente a dose deste à medida que budesonida é introduzida.

- Você deve manter disponível um broncodilatador de curta duração inalatório (como albuterol ou salbutamol) caso seja necessário aliviar os sintomas da asma.

- Seu médico pode conduzir testes para avaliar a função da glândula adrenal de tempos em tempos.

As cápsulas de pó para inalação de FORASEQ são adequadas para crianças acima de seis anos de idade, desde que estas possam usar o inalador corretamente, contando com a ajuda de um adulto (ver “Como Usar as Cápsulas com o Inalador”). FORASEQ é também adequado para pacientes idosos. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento, e se você sofre de alguma doença do coração, se tem hipertireoidismo, se você tem algum distúrbio do coração, como um sinal elétrico anormal chamado “prolongamento do intervalo QT” ou se você é diabético. Informe imediatamente seu médico caso você tenha a impressão que o efeito de FORASEQ esteja muito forte ou muito fraco, ou caso sua condição de respiração piore durante a administração de FORASEQ.

O formoterol (Tratamento 1) pertence à classe dos medicamentos chamados beta<sub>2</sub>-agonistas de longa duração (LABAs). Um grande estudo realizado com um LABA diferente (salmeterol) demonstrou um aumento no risco de morte por asma. Não foi realizado um estudo para saber se este efeito também se aplica ao formoterol. Fale com seu médico sobre esse risco e os benefícios do tratamento da asma com o formoterol.

Quando fizer uso de formoterol, não utilize outra medicação que contenha beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração, como o salmeterol.

No tratamento da asma, o formoterol só deve ser usado como terapia adicional para pacientes sem controle adequado com outro medicamento de controle da asma (por exemplo, doses baixas ou intermediárias de corticóides inalatórios) ou pacientes cuja gravidade da doença indique o tratamento com dois medicamentos, incluindo formoterol.

Em alguns estudos clínicos com formoterol, graves crises de asma foram observadas.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverão ser utilizados para o tratamento de uma exacerbação de asma, estando somente indicados como doses adicionais à terapia de manutenção. Se você tiver asma, não use formoterol para o alívio de chiado repentino. Sempre tenha um medicamento beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração (um inalador de resgate como o salbutamol) para tratar os sintomas repentinos da asma.

A terapia com formoterol pode conduzir a um nível baixo de potássio no sangue. Isso pode fazer com que você seja mais suscetível à arritmia cardíaca. Portanto, seu médico deve monitorar seu nível sanguíneo de potássio, especialmente se você tiver asma grave.

Em alguns pacientes, o formoterol pode causar tontura, caso isto ocorra, você não deve dirigir, utilizar máquinas ou realizar qualquer atividade que requeira atenção.

Caso você esteja utilizando outro medicamento corticóide ou sofra de algum outro problema respiratório que não seja asma, informe seu médico antes de utilizar FORASEQ.

Não interrompa a terapia com corticóide oral abruptamente. Caso você tenha sido mantido em terapia com corticóide oral por um longo período de tempo, seu médico deverá reduzir a dose deste à medida que FORASEQ é introduzido.

Seu médico pode conduzir testes para avaliar a função da glândula adrenal de tempos em tempos.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **fumarato de formoterol diidratado**

#### **Farmacodinâmica**

*Grupo farmacoterapêutico:* agonista seletivo beta<sub>2</sub>-adrenérgico, código ATC: R03AC13.

O formoterol é um potente estimulante seletivo beta<sub>2</sub>-adrenérgico. Exerce efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (em 1 a 3 minutos), permanecendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e ocorrem apenas ocasionalmente.

O formoterol inibe a liberação de histamina e dos leucotrienos do pulmão humano sensibilizado passivamente. Algumas propriedades antiinflamatórias, tais como inibição de edema e do acúmulo de células inflamatórias, têm sido observadas em experimentos com animais.

Estudos *in vitro* em traquéia de cobaia indicaram que o formoterol racêmico e seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- são adrenoreceptores beta<sub>2</sub>-agonistas altamente seletivos. O enantiômero (S, S)- foi 800 a 1.000 vezes menos potente que o enantiômero (R, R)- e não afetou a atividade deste no músculo liso da traquéia. Nenhuma base farmacológica para o uso de um dos dois enantiômeros em preferência à mistura racêmica foi demonstrada.

No homem, tem-se demonstrado que formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.



O formoterol administrado pelo inalador em doses de 12 microgramas e 24 microgramas, duas vezes ao dia, exibiu um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, a qual foi mantida por no mínimo 12 horas e foi acompanhada por uma melhora subjetiva em termos de qualidade de vida, usando-se o “Saint George’s Respiratory Questionnaire”.

### **Farmacocinética**

O formoterol tem uma dose terapêutica na faixa de 12 a 24 microgramas, duas vezes ao dia. Dados de farmacocinética plasmática do formoterol foram coletados em voluntários sadios após inalação de doses mais altas que as recomendadas e em pacientes com DPOC após inalação de doses terapêuticas. A excreção urinária de formoterol inalterado, utilizada como indicador indireto da exposição sistêmica, correlaciona-se com os dados de disposição do fármaco no plasma. As meias-vidas de eliminação calculadas para urina e plasma são similares.

#### *Absorção*

Após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol diidratado por voluntários sadios, formoterol foi rapidamente absorvido para o plasma, atingindo a concentração máxima de 266 pmol/L em 5 min após a inalação. Em pacientes com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes ao dia, a média da concentração plasmática de formoterol estendeu-se entre 11,5 e 25,7 pmol/L e 23,3 e 50,3 pmol/L, respectivamente, 10 min, 2 horas e 6 horas após a inalação.

Estudos investigativos da excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- mostrou que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta em proporção à dose inalada (12 a 96 microgramas).

Após inalação de 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes ao dia durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 63 e 73% (última vs. primeira dose), em pacientes com asma, e entre 19 e 38% em pacientes com DPOC. Isto sugere um acúmulo limitado de formoterol no plasma com doses múltiplas. Não houve acúmulo relativo de um enantiômero em relação ao outro após doses repetidas.

Como relatado para outros fármacos inalados, é provável que a maioria do formoterol administrado pelo inalador seja ingerido e, em seguida, absorvido pelo trato gastrointestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol diidratado <sup>3</sup>H-marcado foi administrado oralmente a 2 voluntários sadios, pelo menos 65% do fármaco foi absorvido.

#### *Distribuição*

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

Não há saturação dos sítios de ligação na extensão da concentração alcançada com doses terapêuticas.

#### *Biotransformação*

O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo a glicuronidação direta a principal via de biotransformação. A o-demetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância, envolvem sulfato conjugação do formoterol e deformilação seguida de sulfato conjugação. Isoenzimas múltiplas catalisam a glicuronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e o-demetilação (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco, apesar da inibição de uma

isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

#### *Eliminação*

Em pacientes asmáticos e com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes por dia, aproximadamente 10% e 7% da dose de formoterol inalterado é recuperado na urina, respectivamente. Os enantiômeros (R, R)- e (S, S)- contabilizaram, respectivamente, 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol, após doses únicas (12 a 120 microgramas) em voluntários saudáveis e após doses únicas e repetidas em pacientes com asma.

O fármaco e seus metabólitos foram completamente eliminados do organismo, sendo aproximadamente dois terços de uma dose oral excretada na urina e um terço nas fezes. O *clearance* (depuração) renal do formoterol foi de 150 mL/min.

Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação terminal do formoterol no plasma, após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, foi 10 horas e as meias-vidas de eliminação dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, sendo derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

#### *Populações especiais*

Sexo: após correção do peso corpóreo, a farmacocinética de formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.

Idosos: a farmacocinética de formoterol não foi estudada em idosos.

Crianças: em um estudo em crianças entre 5 e 12 anos de idade com asma, nas quais se administrou 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol diidratado, duas vezes ao dia por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84%, quando comparado a quantidades medidas após a primeira dose. Acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, onde o aumento foi entre 63 e 73% (veja acima). Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.

Insuficiência hepática/renal: a farmacocinética de formoterol não foi estudada em pacientes com doença hepática ou renal.

## **budesonida**

### **Farmacodinâmica**

*Grupo farmacoterapêutico*: glicocorticóides, código ATC R03B A02.

A budesonida é um corticóide com ação tópica acentuada, mas praticamente desprovido de ação sistêmica no ser humano. Quando utilizado como cápsulas para inalação por pacientes que se beneficiam da terapia com corticóide, pode ocasionar o controle da asma geralmente dentro de 10 dias após o início do tratamento. O uso regular da budesonida reduz a inflamação crônica dos pulmões asmáticos. Deste modo, budesonida melhora a função pulmonar e os sintomas da asma, reduz a hiper-reatividade brônquica e previne as exacerbações da asma.

### **Farmacocinética**

#### *Absorção*

A quantidade de budesonida depositada nos pulmões é rápida e completamente absorvida. O pico de concentração plasmática é atingido imediatamente após a administração. Após correção da dose depositada na orofaringe, a biodisponibilidade absoluta é de 73%. A biodisponibilidade absoluta da budesonida por via oral é de aproximadamente 10%.

### *Distribuição*

O volume de distribuição da budesonida é de cerca de 300 L. Em experimentos com animais foram observadas altas concentrações no baço e nas glândulas linfáticas, no timo, no córtex da adrenal, nos órgãos reprodutivos e nos brônquios. A budesonida atravessa a barreira placentária em camundongos. Não se sabe se passa para o leite materno.

### *Biotransformação*

A budesonida não é metabolizada nos pulmões. Após a absorção, é metabolizada no fígado, originando vários metabólitos inativos, inclusive 6-beta-hidroxi-budesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona. O *clearance* é de 84 L/h, com meia-vida plasmática curta de 2,8 horas.

A principal via de metabolização da budesonida é a via CYP3A4 e pode ser afetada por inibidores ou indutores conhecidos desta enzima (vide “Interações medicamentosas”).

### *Eliminação*

Após a inalação, 32% da dose absorvida é recuperada na urina e 15% nas fezes.

## **Dados de segurança pré-clínicos**

### **fumarato de formoterol diidratado**

#### *Mutagenicidade*

Foram conduzidos testes de mutagenicidade cobrindo uma ampla faixa de parâmetros. Não foi encontrado efeito genotóxico em qualquer dos testes efetuados *in vitro* ou *in vivo*.

#### *Carcinogenicidade*

Estudos de dois anos em ratos e camundongos não indicaram qualquer potencial carcinogênico.

Camundongos machos tratados com níveis de dosagem bastante altos demonstraram uma incidência ligeiramente maior de tumor benigno de célula subcapsular adrenal. Entretanto, o mesmo não foi observado em um segundo estudo de alimentação para camundongos, no qual alterações patológicas com altas doses consistiram em um aumento da incidência de ambos os tumores benignos de músculo liso no trato genital das fêmeas e tumores de fígado em ambos os sexos. Tumores de músculo liso são efeitos conhecidos de beta-agonistas quando administrados em altas doses em roedores.

Dois estudos em ratos, com diferentes faixas de dosagem, demonstraram um aumento de leiomiomas mesovarianos. Esses neoplasmas benignos são tipicamente associados, em tratamentos prolongados de ratos, com altas dosagens de fármacos beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. Um aumento na incidência de cistos ovarianos e células tumorais benignas da teca e da granulosa foi também observado; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas em ovário de ratas, sendo os mesmos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas dosagens estavam de acordo com a incidência do controle histórico da população e não foram observados no ensaio de doses menores.

Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa na dose mais baixa do segundo estudo com ratos, dose esta que levou a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dosagem máxima recomendada de formoterol em humanos.

Baseando-se nas conclusões dos estudos e na ausência de potencial mutagênico, conclui-se que o uso de formoterol em doses terapêuticas não apresenta risco carcinogênico.

#### *Toxicidade sobre a reprodução*

Testes em animais não demonstraram potencial teratogênico. Após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

### **budesonida**

Toxicidade aguda da budesonida é considerada baixa. Dados pré-clínicos de estudos com doses tóxicas repetidas, assim como de sensibilização da pele, estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade com budesonida revelaram não haver riscos específicos para humanos nas doses terapêuticas pretendidas.

Os efeitos na viabilidade de filhotes e toxicidade materna de budesonida em ratos e seu potencial teratogênico e retardo do crescimento, e morte fetal em coelhos foram reconhecidos como o potencial teratogênico de glicocorticóides em animais. Não há evidências de que a budesonida tenha qualquer efeito de teratogenicidade e toxicidade reprodutiva em humanos (vide “Gravidez e lactação”).

### **Indicação**

*fumarato de formoterol diidratado (tratamento 1)*: é indicado para profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma como terapia adicional aos glicocorticóides inalatórios (vide “Precauções e advertências”). Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício. Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema. O formoterol mostrou aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

*budesonida (tratamento 2)*: é indicado para asma brônquica. Quando inalada, a budesonida tem uma ação antiinflamatória local nos pulmões, com um efeito corticóide sistêmico mínimo.

### **Contra-indicações**

*Hipersensibilidade conhecida ao formoterol e/ou a budesonida ou a qualquer outro componente das formulações.*

*A budesonida é também contra-indicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.*

*FORASEQ não é recomendado a crianças com menos de seis anos de idade.*

### **Precauções e advertências**

#### **fumarato de formoterol diidratado**

*O formoterol pertence à classe dos beta<sub>2</sub>-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/1376) quando comparado com o grupo placebo (3/1379). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.*

#### *- Dose recomendada*

*A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não deve-se aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “Posologia e método de administração”).*

#### *- Terapia antiinflamatória*

*O formoterol não deve ser utilizado concomitantemente com outro beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração.*

*No tratamento de pacientes com asma, deve-se utilizar formoterol somente como terapia adicional para os pacientes não controlados adequadamente com outro medicamento de controle da asma (por ex. doses baixas ou intermediárias de corticóides inalatórios) ou em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com duas terapias de manutenção, incluindo formoterol.*

*Em pacientes que não estejam recebendo terapia antiinflamatória, esta deve ser iniciada ao mesmo tempo que formoterol. Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia antiinflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia antiinflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem.*

*Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.*

*- Exacerbações da asma*

*Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo (vide “Reações adversas”). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.*

*Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.*

*O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverão ser utilizados para o tratamento de uma exacerbação de asma, estando somente indicados como doses adicionais à terapia de manutenção.*

*O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de um ataque agudo, um beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piorar.*

*- Condições concomitantes*

*Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide “Interações medicamentosas”).*

*Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta<sub>2</sub>-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.*

*- Hipopotassemia*

*Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta<sub>2</sub>-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide “Interações medicamentosas”). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorizados em tais situações.*

*- Broncoespasmo paradoxal*

*Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.*

**budesonida**

*Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando*

*sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.*

*São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com distúrbios pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.*

*Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar com corticóides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção, por um curto período de tempo.*

*Os pacientes devem sempre ter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para o alívio dos sintomas agudos da asma.*

*Em casos raros, tratamento inalatório pode causar broncoespasmos após administração. No caso de broncoespasmo paradoxal, o tratamento inalatório com budesonida deve ser interrompido imediatamente e se necessário ser substituído por outro tratamento. Broncoespasmo paradoxal responde a um broncodilatador inalatório de rápida ação.*

*Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de tratamento com broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia antiinflamatória aumentada, um aumento na dose do corticosteróide inalatório ou oral devem ser considerados.*

*Efeitos sistêmicos de corticosteróides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com corticosteróides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hipercorticismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma e reações de hipersensibilidade. Desta forma, é importante que a dose do corticosteróide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide “Reações adversas”).*

*É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteróide inalatório. Se o crescimento estiver lentificado, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteróide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um especialista respiratório pediatria. Os efeitos a longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteróides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou “catch up” após a descontinuação do tratamento com corticosteróides de inalação oral não foi adequadamente estudado.*

*Deve-se ter cautela quando a budesonida é co-administrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide “Interações medicamentosas”.*

#### - Pacientes não dependentes de corticóides sistêmicos

*Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticóide oral (cerca de 2 semanas).*

#### - Pacientes dependentes de corticóides sistêmicos

*A transição de uso dos corticóides orais para a budesonida deve ocorrer preferencialmente em pacientes com asma estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de corticóide oral previamente utilizada pelo paciente por pelo menos 10 dias. Após esta fase, a dose de corticóide oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento com corticóides sistêmicos complementar ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.*

*Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticóide oral pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorizada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticóides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticóide oral sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticóides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias podem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticóides de uso local.*

#### Precauções adicionais

*Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide “Reações adversas”).*

*Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide “Reações adversas”).*

*As cápsulas contêm lactose. Este medicamento não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, grave deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose.*

#### **Gravidez e lactação**

##### **fumarato de formoterol diidratado**

*A segurança de formoterol durante a gravidez e a lactação ainda não foi estabelecida. Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Como outros estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.*

*Não se sabe se o formoterol passa para o leite materno. O fármaco foi detectado no leite de ratas lactantes. As mães em tratamento com formoterol não devem amamentar.*

#### **budesonida**

*Os efeitos na viabilidade de filhotes e toxicidade materna de budesonida em ratos e seu potencial teratogênico e retardo do crescimento, e morte fetal em coelhos foram reconhecidos como o potencial teratogênico de glicocorticóides em animais. Não há evidências de que a budesonida tenha qualquer efeito de teratogenicidade e toxicidade reprodutiva em humanos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). A administração durante a gravidez deve ser evitada; a menos que haja razões que obriguem o seu uso. Se o tratamento com corticóides durante a gravidez for imperativo, corticóides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses equipotentes de corticóides orais.*

*Não há informação disponível sobre a passagem de budesonida para o leite materno.*

### ***Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas***

#### **fumarato de formoterol diidratado**

*Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.*

#### **budesonida**

*Não há dados sobre o efeito deste fármaco na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas, porém considera-se este efeito improvável de ocorrer.*

### **Interações medicamentosas**

#### **fumarato de formoterol diidratado**

O formoterol, como outros beta<sub>2</sub>-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores de aminoxidases e antidepressivos tricíclicos ou qualquer outro fármaco que prolongue o intervalo QTc, pois a ação dos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada por estes agentes. Os fármacos que são conhecidos por prolongar o intervalo QTc têm um risco aumentado de arritmia ventricular (vide “Precauções e advertências”). A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos não desejados de formoterol.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteróides ou diuréticos pode potencializar o possível efeito hipopotassêmico dos beta<sub>2</sub>-agonistas (vide “Precauções e advertências”).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito de formoterol. Portanto, formoterol não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (inclusive colírios), a não ser que existam razões que obriguem seu uso.

#### **budesonida**

A principal via metabólica da budesonida é via citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante de inibidores conhecidos da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina), pode inibir o metabolismo e aumentar a exposição sistêmica à budesonida. Se estes produtos forem administrados concomitantemente, a função adreno-cortical deve ser monitorada e a dose de budesonida ajustada de acordo com a resposta (vide “Advertências” e “Farmacodinâmica”).

A administração concomitante de potentes indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) pode aumentar o metabolismo e diminuir a exposição à budesonida (vide “Farmacodinâmica”).

### **Reações adversas**

#### **fumarato de formoterol diidratado**

##### **Exacerbações graves de asma**

*Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%).*

*- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma*



Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas de formoterol. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

#### - Experiência em crianças acima de 5 anos

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e antiinflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

#### Outras reações adversas

As reações adversas estão listadas em ordem decrescente de frequência, como segue: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

#### Distúrbios do sistema imune

Muito raro: hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, edema angioneurótico, prurido, exantema).

#### Distúrbios psiquiátricos

Incomum: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.

#### Distúrbios do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça, tremor.

Incomum: tontura.

Muito raro: disgeusia

#### Distúrbios cardíacos

Comum: palpitações.

Incomum: taquicardia

Muito raro: edema periférico.

#### Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: broncoespasmo incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.

#### Distúrbios gastrintestinais

Muito raro: náusea.

#### Distúrbios musculoesquelético e do tecido conectivo

Incomum: câibra muscular, mialgia.

Os seguintes eventos pós-comercialização foram relatados em pacientes tratados com formoterol:  
Distúrbios do metabolismo e nutrição: hipopotassemia e hiperglicemia  
Investigações: intervalo QT prolongado no eletrocardiograma

### **budesonida**

As reações adversas (Tabela 1) estão classificadas de acordo com sua frequência, sendo as mais frequentes em primeiro, de acordo com a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ), incluindo casos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são listadas em ordem decrescente de gravidade.

#### **Tabela 1**

<u>Distúrbios endócrinos</u>	
<u>Raro:</u>	<u>Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hipercortisolismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes</u>
<u>Distúrbios oculares</u>	
<u>Raro:</u>	<u>Catarata, glaucoma</u>
<u>Distúrbios do sistema imune</u>	
<u>Raro:</u>	<u>Reações de hipersensibilidade, rash, urticária, angioedema, prurido</u>
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
<u>Raro:</u>	<u>Comportamento anormal (descrito em crianças)</u>
<u>Distúrbios músculoesquelético e do tecido conjuntivo</u>	
<u>Raro:</u>	<u>Diminuição da densidade mineral nos ossos</u>
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</u>	
<u>Raro:</u>	<u>Broncoespasmo paradoxal, candidíase oral, disfonia, irritação da garganta</u>

Efeitos sistêmicos de corticosteróides inalados podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hipercortisolismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma e reações de hipersensibilidade (vide “Advertências”).

### **Posologia e método de administração**

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de seis anos de idade.

As cápsulas de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador.

#### Adultos

Inalação de 1 a 2 cápsulas (12 - 24 microgramas) de formoterol, duas vezes ao dia, e 1 a 2 cápsulas de budesonida de 200 ou 400 microgramas, duas vezes ao dia. A cápsula de budesonida deve ser inalada pelo menos 1 minuto após a inalação da cápsula de formoterol.

A dose máxima de manutenção recomendada de formoterol é 48 microgramas/dia.

Se necessário, 1 a 2 cápsulas de formoterol, adicionalmente às requeridas para terapia de manutenção, podem ser usadas cada dia para o alívio de sintomas comuns desde que a máxima dose diária recomendada de 48 microgramas/dia não seja excedida. Entretanto, se a necessidade de dose adicional for mais do que ocasional (ex.: em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deve ser feita e a terapia reavaliada, já que isso pode indicar uma deterioração da condição subjacente. As cápsulas de formoterol não devem ser utilizadas para o alívio dos sintomas agudos

da crise de asma. No caso de uma crise de asma, um beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração deve ser utilizado (vide “Precauções e advertências”).

#### Crianças (acima de 6 anos)

Inalação de 1 cápsula (12 microgramas) de formoterol, duas vezes ao dia e 1 cápsula de budesonida de 200 microgramas, duas vezes ao dia. A cápsula de budesonida deve ser inalada pelo menos 1 minuto após a inalação da cápsula de formoterol.

A dose máxima recomendada de formoterol é 24 microgramas/dia e para a budesonida é 800 microgramas/dia.

O formoterol não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos de um ataque de asma. No momento de um ataque agudo, um beta<sub>2</sub>-agonista de ação rápida deve ser usado (veja “Precauções e advertências”).

### **Superdose**

#### **fumarato de formoterol diidratado**

- *Sintomas* - A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, a saber: náusea, vômitos, cefaléia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia e hiperglicemia.

- *Tratamento* - São indicados tratamentos sintomático e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados.

Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardioseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

#### **budesonida**

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA). Não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS - 1.0068.0156

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

#### **budesonida**

Fabricado por: Pharmachemie BV, Haarlem, Holanda

#### **fumarato de formoterol diidratado**

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Embalado por: Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham, Inglaterra ou Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

**Importado por:** Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra – SP  
CNPJ: 56.994.502/0098-62  
Indústria Brasileira

<sup>TM</sup> = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

*formoterol: DOU 25.06.07 + BPI – 23.01.08*

*2007-PSB/GLC-0096-s*

*budesonida: BPI - 26.06.07*