

**fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas Duras

6 mcg + 100 mcg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**Bula de acordo com a Resolução-RDC n° 47/2009**

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida**

Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999

**APRESENTAÇÃO**

Cápsulas duras de 6 mcg + 100 mcg: embalagem com 60 cápsulas + 1 inalador.

**USO INALATÓRIO ORAL**

**USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém:

fumarato de formoterol di-hidratado .....6 mcg

(equivalente a 2,5 mcg de formoterol)

budesonida.....100 mcg

Excipiente: lactose monoidratada, gelatina, azul brilhante, vermelho allura 129 e amarelo crepúsculo.

**Atenção:** em cada inalação deste medicamento, a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 80 mcg.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Asma**

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e “quando necessário” beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Asma**

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol di-hidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizada como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um  $\beta_2$ -agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticostéroides inalatórios existentes.

A budesonida e o formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al.*, que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400  $\mu\text{g}$  duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12  $\mu\text{g}$  duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente;  $p < 0.001$ ) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Estudos de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5  $\mu\text{g}$  de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada 200  $\mu\text{g}$  dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160  $\mu\text{g}$ ), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200  $\mu\text{g}$  de dose medida mais formoterol 4.5  $\mu\text{g}$  de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” ( $P < 0.001$ ) e no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” ( $P < 0.001$ ).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ( $P \leq 0,05$ ) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ( $P \leq 0,05$ ). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente;  $P < 0.002$ ). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou mais os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e  $\beta_2$  agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e  $\beta_2$  agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers et al, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” e 9% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin.Pharmacother.* 1393-1405; 2007.
- Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*;337:1405-11,1997.
- Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respiratory Medicine*; 97: 323-330; 2003.
- Rizzo MCV et al. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. *Journal of Pediatr.*, 82(5): 198-205; 2006.
- Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. *Adis Drug Evaluation*, 64(14): 1597-1618; 2004.
- Laloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults with Mild-to-Moderate Asthma. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480>. 123: 1480-1487; 2003.
- Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion*; 22(5): 809-821; 2006.
- Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort®) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology*; 11: 276-26; 2006.
- Site de pesquisa: DRUGDEX, palavra-chave: budesonide/formoterol <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND> [Jan 2010].

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Este medicamento contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma. Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista  $\beta_2$ -adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiperreativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver “9. Advertências e Precauções”).

## **Propriedades farmacocinéticas**

### **Absorção**

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

### **Distribuição e metabolismo**

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6- $\beta$ -hidroxi-budesonida e 16- $\alpha$ -hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

### **Eliminação**

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Morte relacionada à asma**

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 (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). 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 se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “8. Posologia e modo de usar”).

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

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide “9. Reações adversas”).

#### **Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma**

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta<sub>2</sub>-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA).

Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória 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, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide “9. 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.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada 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.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverão ser feitos durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, 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 piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

#### **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, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide “6. 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.

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 outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

#### **Hipopotassemia**

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta<sub>2</sub>-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide “6. Interações medicamentosas”).

Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados 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.

#### **Efeitos no crescimento**

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório.

Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide 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 pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides 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 corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

#### **Medicamentos concomitantes**

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

#### **Pacientes iniciando tratamento com esteroides**

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

#### **Pacientes dependentes de esteroides**

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos 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 corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, 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 monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides 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 devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides 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 “8. Posologia e modo de usar” e “9. 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 “9. Reações adversas”).

As cápsulas de formoterol e budesonida contêm lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar este medicamento.

#### **Via de administração incorreta**

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide “8. Posologia e modo de usar”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito fumarato de formoterol+budesonida não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

#### **Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade**

##### **– Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

##### **– Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de fumarato de formoterol+budesonida em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

**Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **– Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide “Características Farmacológicas”). As mães em tratamento com fumarato de formoterol+budesonida não devem amamentar.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

– **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de fumarato de formoterol+budesonida na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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

**Este medicamento pode causar doping.**

**Este medicamento contém lactose e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes azul brilhante, vermelho allura 129 e amarelo crepúsculo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**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

### INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

#### . Interações de maior gravidade:

**Medicamentos:** acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, neбивolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

**Efeito de interação:** diminuição de eficácia ou do bloqueador  $\beta$  adrenérgico e/ou o agonista  $\beta_2$ .

**Medicamentos:** brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargilina, fenelzina, procarbazona, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

**Efeito da interação:** aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

**Medicamentos:** bupropiona.

**Efeito da interação:** diminuição do limiar de convulsão.

#### . Interações de gravidade moderada:

**Medicamentos:** amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepinga, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

**Efeito de interação:** aumento de risco de excitação cardiovascular.

**Medicamentos:** claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

**Efeito de interação:** aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

**Medicamento:** sargramostim

**Efeito de interação:** aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

#### . Interações de menor gravidade:

**Efeito de interação:** aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

**Mecanismo de ação provável:** inibição do metabolismo mediado por CYP3A da budesonida pela amiodarona.

**Medicamento:** amiodarona.

### INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

#### . Interação de gravidade moderada:

**Alimento:** grapefruit (toranja).

**Efeito de interação:** aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Após aberto, válido por 60 dias.**

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 16 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** cápsulas duras, com tampa de coloração rosa-clara e corpo incolor, preenchidas parcialmente com pó branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

fumarato de formoterol+budesonida 6+100\_BU02\_VPS\_768

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de fumarato de formoterol+budesonida deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

### Forma de administração

#### Para uso inalatório em adultos e crianças acima de 4 anos de idade

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador **Aerocaps** disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do **Aerocaps**, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “5. Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

#### Como usar as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida com o inalador

Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida com o inalador Aerocaps.

As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

**Atenção:** em cada inalação de fumarato de formoterol+budesonida 6 mcg + 100 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol dihidratado equivale a dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 80 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol dihidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

**Não engolir as cápsulas.** Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

#### Modo de usar:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.  
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

Figura 1



Figura 2



Figura 3

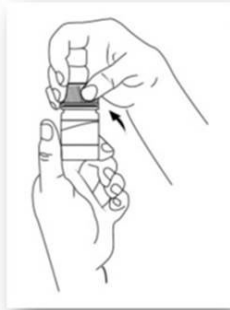


Figura 4

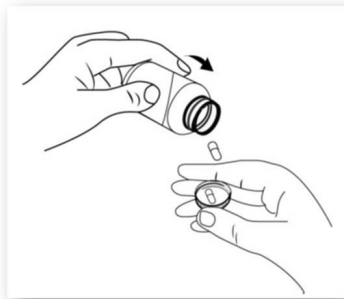


Figura 5



Figura 6



Figura 7

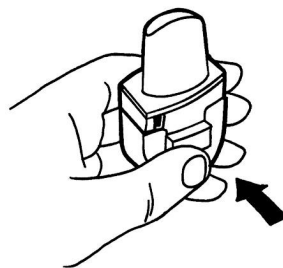


Figura 8



Figura 9



Figura 10

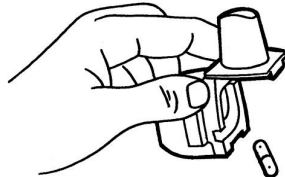


Figura 11

**Importante:** lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

**Observação:** a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

**Conservação e limpeza do inalador:** para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### Dúvidas/ Como evitar dificuldades

##### 1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:

- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Protegido da luz e umidade.

##### 2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

##### 3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

##### 4. O que devo fazer se o botão ficar preso?

Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

##### 5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?

- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

##### 6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

#### Posologia

##### Quanto utilizar de fumarato de formoterol+budesonida

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de fumarato de formoterol+budesonida deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

**Terapia de manutenção regular**

**Doses recomendadas:**

**Asma:**

**Crianças (a partir de 4 anos de idade):** inalar de 1 cápsula, 1 vez ao dia (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida), a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida).

**Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade):**

**Dose de manutenção:** inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas, totalizando 24 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida.

**Dose de alívio (resgate) na exacerbação:** durante uma exacerbação da asma, doses adicionais, podem ser temporariamente utilizadas, até um máximo de 8 cápsulas inaladas por dia conforme orientação médica totalizando 48 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida ao dia.

**Informações gerais:** os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

**Populações especiais**

– Insuficiência renal

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

– Insuficiência hepática

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

– Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

– **fumarato de formoterol di-hidratado**

**Tabela resumo das reações adversas ao medicamento**

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

**Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado**

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, <i>rash</i> )
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

**Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):**

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

**Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado**

<p><b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b> Hipopotassemia e hiperglicemia</p> <p><b>Distúrbios cardíacos</b> Angina <i>pectoris</i>, arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)</p> <p><b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b> Tosse</p> <p><b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b> <i>Rash</i></p> <p><b>Laboratoriais</b> Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)</p>
---

**Descrição dos eventos adversos selecionados:**

- 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%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- 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. 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 de 5 a 12 anos com asma

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 anti-inflamatório. 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%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

- **budesonida**

**Tabela resumo das reações adversas ao medicamento**

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

**Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida**

<p><b>Distúrbios endócrinos</b> Raros:</p>	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
<p><b>Distúrbios oculares</b> Raros:</p>	Catarata, glaucoma.
<p><b>Distúrbios do sistema imunológico</b> Raros:</p>	Reações de hipersensibilidade, <i>rash</i> , urticária, angioedema, prurido.

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

Raro: Diminuição da densidade mineral dos ossos.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal**

Comum: Tosse.

Raros: Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

**Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):**

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

**Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida**

**Distúrbios psiquiátricos**

Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).

**Distúrbios do sistema imunológico**

Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

**Sintoma**

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

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 da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

**Tratamento**

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos 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.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

**III- DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0573.0652

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

São Paulo – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/04/2026	-	10459 – GENÉRICO -Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Cápsulas Duras 6 mcg + 100 mcg

**fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas Duras

6 mcg + 200 mcg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida**

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

**APRESENTAÇÃO**

Cápsulas duras de 6 mcg + 200 mcg: embalagem com 60 cápsulas + 1 inalador.

**USO INALATÓRIO ORAL**

**USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém:

fumarato de formoterol di-hidratado .....6 mcg  
(equivalente a 2,5 mcg de formoterol)

budesonida.....200 mcg

Excipientes: lactose monoidratada, gelatina, azul brilhante e vermelho de eritrosina.

**Atenção:** em cada inalação deste medicamento, a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Asma**

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e “quando necessário” beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

**Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com um corticosteroide inalatório (ICS), associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA) está indicada.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Asma**

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol di-hidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizado como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um  $\beta$ 2-agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticostéoides inalatórios existentes.

A budesonida e formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al.*, que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400  $\mu$ g duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12  $\mu$ g duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução da taxa de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de taxa de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente;  $p < 0.001$ ) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Vide estudos descritos na revisão realizada por Buhl R et al, que relata estudos como este de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5  $\mu$ g de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada [200  $\mu$ g dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160  $\mu$ g), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol

(budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e à tarde foi maior no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” ( $P < 0.001$ ) e no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” ( $P < 0.001$ ).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ( $P \leq 0,05$ ) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ( $P \leq 0,05$ ). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente;  $P < 0,002$ ). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e  $\beta_2$  agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e  $\beta_2$  agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers et al, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” e 9% dos pacientes no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo “budesonida/formoterol uma vez ao dia” (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo “budesonida/formoterol duas vezes ao dia” (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin.Pharmacother.* 1393-1405; 2007.
- Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*;337:1405-11,1997.
- Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respiratory Medicine*; 97: 323-330; 2003.
- Rizzo MCV et al. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. *Journal of Pediatr.*, 82(5): 198-205; 2006.
- Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. *Adis Drug Evaluation*, 64(14): 1597-1618; 2004.
- Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults with Mild-to-Moderate Asthma. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480>. 123: 1480-1487; 2003.
- Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion*; 22(5): 809-821; 2006.
- Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort®) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology*; 11: 276-26; 2006.
- Site de pesquisa DRUGDEX, palavra-chave: budesonide/formoterol <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND> [ Jan 2010 ]

#### DPOC

Em dois estudos de 12 meses em pacientes com DPOC, a associação de formoterol di-hidratado com budesonida foi superior ao placebo, ao formoterol di-hidratado e à budesonida com relação à função pulmonar e mostrou uma redução significativa da taxa de exacerbação em comparação com o placebo e formoterol. A associação destes fármacos também foi superior ao placebo em relação aos sintomas e qualidade de vida e o tratamento foi bem tolerado.

Em estudo realizado por Reynolds, N. et al, com budesonida/formoterol, observou-se que a combinação foi significativamente mais efetiva que o placebo mais formoterol na redução do número de exacerbações da DPOC e das exacerbações que necessitavam de uso de corticosteroides via oral. Em um estudo menor, também em pacientes com DPOC, observou-se que a associação entre budesonida/formoterol reduziu significativamente o número de exacerbações em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol.

Após 12 meses de tratamento, os pacientes que receberam budesonida/formoterol relataram uma significativa redução dos sintomas, do acordar durante o sono, da respiração encurtada quando comparado ao placebo, ou mesmo quando comparado ao formoterol ou à budesonida isolada.

Em outro estudo de 12 meses de duração, randomizado, duplo cego, placebo controlado, e em grupos paralelos com 812 pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e valores de FEV1 de 36% do valor preditivo normal, estes pacientes receberam duas inalações duas vezes ao dia de budesonida/formoterol ou placebo. Foram avaliados de acordo com a severidade das exacerbações, o FEV1, o pico de fluxo expiratório, os sintomas de DPOC e pelo questionário de qualidade de vida, além da necessidade de uso de  $\beta$  2 de resgate. A combinação de budesonida/formoterol reduziu o número de exacerbações /pacientes/ano em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol isolado. O FEV1 aumentou em 15% quando comparado ao placebo e 9% quando comparado ao formoterol isolado, em relação a melhora do pico de fluxo expiratório, observou-se resultados melhores da combinação em detrimento às drogas isoladas e ao placebo, sendo que esta melhora se manteve durante os 12 meses do estudo para o grupo da combinação de budesonida/formoterol.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reynolds, N.A. et al, Budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*, 64(4):431-441,2004.  
Szafranski, W. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*, 21: 74-81,2003

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Fumarato de formoterol+budesonida contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista  $\beta$ 2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver "5.Advertências e Precauções").

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

##### Distribuição e metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6- $\beta$ -hidroxi-budesonida e 16- $\Omega$ -hidroxi-prednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

##### Eliminação

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Morte relacionada à asma**

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 (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). 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 se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “8. Posologia e modo de usar”).

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

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismos/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide “Reações adversas”).

##### **Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma**

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta<sub>2</sub>-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA).

Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória 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, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (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.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada 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.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverá ser feito durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, 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 piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

#### **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, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotóxicose, 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.

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 outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

#### **Hipopotassemia**

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta<sub>2</sub>-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide “6. Interações medicamentosas”). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados 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.

#### **Efeitos no crescimento**

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide 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 pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides 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 corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

#### **Medicamentos concomitantes**

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

#### **Pacientes iniciando tratamento com esteroides**

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

#### **Pacientes dependentes de esteroides**

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos 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 corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, 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 monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides 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 devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides 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 “Posologia e modo de usar” e “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 “9. Reações adversas”).

As cápsulas de formoterol e budesonida contêm lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar fumarato de formoterol+budesonida.

#### **Via de administração incorreta**

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide “8. Posologia e modo de usar”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito fumarato de formoterol+budesonida não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

#### **Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade**

##### **– Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

##### **– Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de fumarato de formoterol+budesonida em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

**Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **– Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide “3. Características Farmacológicas”). As mães em tratamento com fumarato de formoterol+budesonida não devem amamentar.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

##### **– Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de fumarato de formoterol+budesonida na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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

**Este medicamento pode causar doping.**

**Este medicamento contém lactose e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes azul brilhante e vermelho de eritrosina que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**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

### INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

#### . Interações de maior gravidade:

**Medicamentos:** acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

**Efeito de interação:** diminuição de eficácia ou do bloqueador  $\beta$  adrenérgico e/ou o agonista  $\beta_2$ .

**Medicamentos:** brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procabazina, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

**Efeito da interação:** aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

**Medicamentos:** bupropiona.

**Efeito da interação:** diminuição do limiar de convulsão.

#### . Interações de gravidade moderada:

**Medicamentos:** amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

**Efeito de interação:** aumento de risco de excitação cardiovascular.

**Medicamentos:** claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

**Efeito de interação:** aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

**Medicamento:** sargramostim.

**Efeito de interação:** aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

#### . Interações de menor gravidade:

**Medicamento:** amiodarona.

**Efeito de interação:** aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

### INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

#### . Interação de gravidade moderada:

**Alimento:** grapefruit (toranja).

**Efeito de interação:** aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Após aberto, válido por 60 dias.**

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 16 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** cápsulas duras com tampa de coloração rosa-escura e corpo incolor, preenchidas parcialmente com pó branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de fumarato de formoterol+budesonida deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

### Forma de administração

**Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 4 anos de idade.**

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.

- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “5.Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

**Como usar as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida com o inalador:**

Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida com o inalador Aerocaps.

As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

**Atenção:** em cada inalação de fumarato de formoterol+budesonida 6 mcg + 200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

**Não engolir as cápsulas.** Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

**Modo de usar:**

1. Retire a tampa do inalador.
  2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
  3. Abra o frasco.
  4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
  5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
  6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
  7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
  8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
  9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
- Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.**10.** Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Figura 1



Figura 2



Figura 3

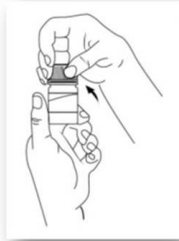


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

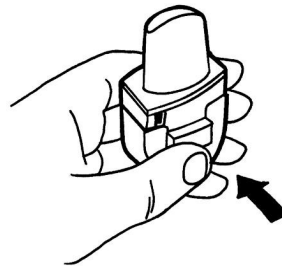


Figura 8



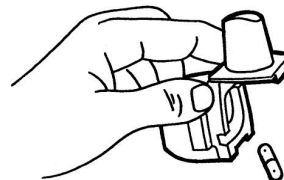
Figura 9



Figura 10



Figura 11



**Importante:** lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

**Observação:** a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

**Conservação e limpeza do inalador:** para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

#### Dúvidas/ Como evitar dificuldades

##### 1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:

- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Protegido da luz e umidade.

##### 2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

##### 3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

##### 4. O que devo fazer se o botão ficar preso?

Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

##### 5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?

- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

##### 6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

#### Posologia

##### Quanto utilizar de fumarato de formoterol+budesonida

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de fumarato de formoterol+budesonida deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

#### Terapia de manutenção regular

##### Doses recomendadas

##### Asma

**Crianças (a partir de 4 anos de idade):** inalar de 1 cápsula, uma vez ao dia (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida).

##### Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade):

**Dose de manutenção:** inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas, totalizando 24 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida.

**Dose de alívio (resgate) na exacerbação:** durante uma exacerbação da asma, doses adicionais podem ser temporariamente utilizadas, até um máximo de 8 4-cápsulas inaladas por dia, conforme orientação médica, totalizando 48 mcg de formoterol e 1600 mcg de budesonida ao dia.

##### DPOC

**Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária de 4 inalações.

**Informações gerais:** os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

##### Populações especiais

- Insuficiência renal

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

- Insuficiência hepática

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significativas na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

- **fumarato de formoterol di-hidratado**

### Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

**Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado**

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, <i>rash</i> )
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

### Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

**Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado**

<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Hipopotassemia e hiperglicemia	
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)	
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	
Tosse	
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>	
<i>Rash</i>	
<b>Laboratoriais</b>	
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)	

**Descrição dos eventos adversos selecionados:**

– 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%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

– 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. 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 de 5 a 12 anos com asma

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 anti-inflamatório. 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%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

– **budesonida**

**Tabela resumo das reações adversas ao medicamento**

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

**Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida**

<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
<b>Distúrbios oculares</b>	
Raros:	Catarata, glaucoma.
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, <i>rash</i> , urticária, angioedema, prurido.
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

**Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida)**

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

**Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida**

<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

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 da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

### Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

## III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0652

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
São Paulo – SP

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/04/2026	-	10459 – GENÉRICO -Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Cápsulas Duras 6 mcg + 200 mcg

**fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
Cápsulas Duras  
12 mcg + 400 mcg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009 e Novo Marco Regulatório/2022**

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida**

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

**APRESENTAÇÃO**

Cápsulas duras de 12 mcg + 400 mcg: embalagem com 60 cápsulas + 1 inalador.

**USO INALATÓRIO ORAL**

**USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém:

fumarato de formoterol di-hidratado.....12 mcg

(equivalente a 4,9 mcg de formoterol).

budesonida ..... 400 mcg

Excipiente: lactose monohidratada, gelatina, azul brilhante e vermelho de eritrosina.

**Atenção:** em cada inalação deste medicamento, a dose medida de 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 9,0 mcg e a dose medida de 400 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 320 mcg.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Asma**

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e “quando necessário” beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

**Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com um corticosteroide inalatório (ICS), associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA) está indicada.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em 2012, Andrade Lima e cols publicaram um estudo para avaliar a equivalência farmacêutica da associação fixa em cápsula única de budesonida e fumarato de formoterol dispensada através do dispositivo Aerocaps frente a combinação de budesonida e formoterol em duas cápsulas distintas administrada através do dispositivo Aerolizer. Os resultados demonstraram que ambas as associações são bastante semelhantes quanto ao teor de princípio ativo e uniformidade das doses liberadas. Os diâmetros aerodinâmicos também foram apropriados ao uso para cada um dos dispositivos inalatórios utilizados.

Também em 2012, visando avaliar a segurança e eficácia da associação fixa, em cápsula única, da associação de budesonida e formoterol, Stibrulov e cols publicaram um estudo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego multicêntrico e de grupos paralelos para comparar a segurança e eficácia de curto prazo da formulação em pó de budesonida 400 mg associada ao formoterol 12 mg dispensada através do dispositivo Aerocaps frente a budesonida 400 mg, também em pó, administrada duas vezes ao dia durante 12 semanas. Foram incluídos e randomizados 181 pacientes asmáticos não controlados em quatro centros de pesquisa brasileiros. A idade dos participantes variou de 18 a 77 anos. O grupo tratado com a associação, quando comparado ao grupo budesonida isolado, teve uma melhora significativa no VEF<sub>1</sub>(0,12L vs 0,02 L; p = 0,0129) e no PFE matinal (30,2 L/min vs. 6,3L/min; p = 0,0004). Demonstrou-se ainda uma boa tolerabilidade e segurança comprovados pela baixa frequência de eventos adversos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANDRADE-LIMA, M.; PEREIRA, L.F.F.; FERNANDES, A.L.G. Equivalência farmacêutica da formulação combinada de budesonida e formoterol em cápsula única com dispositivo inalador de pó. J Bras Pneumol, v. 38, n. 6, p. 748-756, 2012.

STIRBULOV, R., et al. Avaliação da eficácia e segurança da associação de budesonida e formoterol em dose fixa e cápsula única no tratamento de asma não controlada: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado. v.38, n.4, p. 437-437, 2012.

JONES, P.W., et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis, v. 145, p. 1321-1327, 1992.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades Farmacodinâmicas**

Este medicamento contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista  $\beta_2$ -adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Absorção**

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

##### **Distribuição e metabolismo**

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6- $\beta$ -hidroxi-budesonida e 16- $\Omega$ -hidroxi-prednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

##### **Eliminação**

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Morte relacionada à asma**

O formoterol pertence à classe dos  $\beta_2$ -agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro  $\beta_2$ -agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). 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 se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “8. Posologia e modo de usar”).

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

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticism/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide “9. Reações adversas”).

#### **Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma**

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta<sub>2</sub>-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta<sub>2</sub>-agonista de longa duração (LABA).

Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória 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, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (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.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada 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.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverá ser feito durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, 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 piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

#### **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, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, 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.

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 outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

#### **Hipopotassemia**

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta<sub>2</sub>-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade 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 monitorados 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.

#### **Efeitos no crescimento**

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide 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 pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides 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 corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

#### **Medicamentos concomitantes**

Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide “6. Interações medicamentosas”.

#### **Pacientes iniciando tratamento com esteroides**

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

#### **Pacientes dependentes de esteroides**

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos 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 corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, 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 monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides 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 devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides 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 “8. Posologia e modo de usar” e “9. 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 “9. Reações adversas”).

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar fumarato de formoterol+budesonida.

#### **Via de administração incorreta**

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide “8. Posologia e modo de usar”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito fumarato de formoterol+budesonida não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

**Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade**

– **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

– **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de fumarato de formoterol+budesonida em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

**Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

– **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide “3. Características Farmacológicas”). As mães em tratamento com fumarato de formoterol+budesonida não devem amamentar.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

– **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de fumarato de formoterol+budesonida na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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

**Este medicamento pode causar doping.**

**Atenção: Contém lactose monoidratada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose**

**Atenção: Contém os corantes azul brilhante e vermelho de eritrosina que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**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 de maior gravidade:**

**Medicamentos:** acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

**Efeito de interação:** diminuição de eficácia ou do bloqueador  $\beta$  adrenérgico e/ou o agonista  $\beta_2$ .

**Medicamentos:** brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolid, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazona, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

**Efeito da interação:** aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

**Medicamentos:** bupropiona.

**Efeito da interação:** diminuição do limiar de convulsão.

**. Interações de gravidade moderada:**

**Medicamentos:** amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

**Efeito de interação:** aumento de risco de excitação cardiovascular.

**Medicamentos:** claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

**Efeito de interação:** aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

**Medicamento:** sargramostim.

**Efeito de interação:** aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

**. Interações de menor gravidade:**

**Medicamento:** amiodarona.

**Efeito de interação:** aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

#### INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

##### **. Interação de gravidade moderada:**

**Alimento:** *grapefruit* (toranja)

**Efeito de interação:** aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Após aberto, válido por 60 dias.**

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 16 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** cápsulas duras, com tampa de coloração lilás e corpo incolor, preenchidas parcialmente com pó branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de fumarato de formoterol+budesonida deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

##### **Forma de administração**

**Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 6 anos de idade.**

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador **Aerocaps** disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “5. Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

##### **Como usar as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida com o inalador:**

Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida com o inalador Aerocaps.

As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de fumarato de formoterol+budesonida.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

**Atenção:** em cada inalação de fumarato de formoterol+budesonida 12 mcg + 400 mcg a dose medida de 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 9,0 mcg e a dose medida de 400 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 320 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

**Não engolir as cápsulas.** Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

##### **Modo de usar:**

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.

fumarato de formoterol+budesonida\_12+400\_BU02\_VPS\_768

3. Abra o frasco.
  4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
  5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
  6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
  7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
  8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
  9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
- Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
  11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

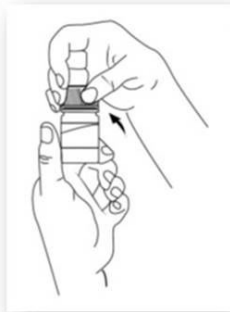
**Figura 1**



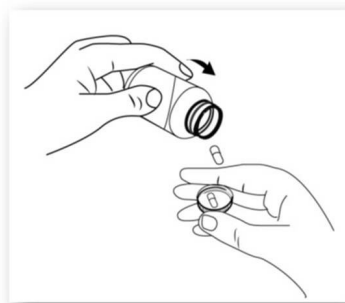
**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**



Figura 6



Figura 7

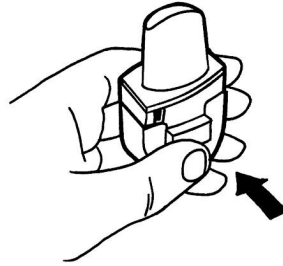


Figura 8



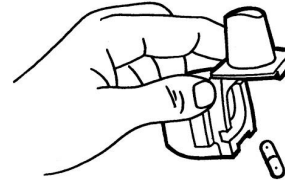
Figura 9



Figura 10



Figura 11



**Importante:** lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Obs.: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

**Conservação e limpeza do inalador:** para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### Dúvidas/ Como evitar dificuldades

1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:

- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?

Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?

- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

#### **6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?**

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

#### **Posologia**

##### **Quanto utilizar de fumarato de formoterol+budesonida**

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de fumarato de formoterol+budesonida deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

#### **Terapia de Manutenção Regular**

##### **Doses recomendadas**

**Asma:** para uso inalatório em adultos e crianças acima de 6 anos de idade

**Crianças (a partir de 6 anos de idade):** 1 inalação uma a duas vezes ao dia num total de 12 mcg a 24 mcg de formoterol e 400 mcg a 800 mcg de budesonida ao dia.

**Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 1 inalação, uma ou duas vezes ao dia num total de 12 mcg a 24 mcg de formoterol e 400 mcg a 800 mcg de budesonida. Em alguns casos, pode ser necessário um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, como dose de manutenção ou temporariamente durante uma piora da asma, porém se a piora clínica persistir é recomendável uma nova avaliação médica.

**Adolescentes (12-17 anos de idade):** 1 inalação, uma ou duas vezes ao dia, num total de 12 mcg a 24 mcg de formoterol e 400 mcg a 800mcg de budesonida. Durante uma piora da asma, a dose de manutenção pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, porém se a piora clínica persistir é recomendável uma nova avaliação médica.

#### **DPOC**

**Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 1 inalação, duas vezes ao dia, totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária: 2 inalações.

**Informações gerais:** os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

#### **Populações especiais**

##### **– Insuficiência renal**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

##### **– Insuficiência hepática**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

##### **– Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)**

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Tabela resumo das reações adversas ao medicamento**

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

– fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, <i>rash</i> )
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

**Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):**

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>
Hipopotassemia e hiperglicemia
<b>Distúrbios cardíacos</b>
Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>
Tosse
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>
<i>Rash</i>
<b>Laboratoriais</b>
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

**Descrição dos eventos adversos selecionados:**

– 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%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

– 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. 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 de 5 a 12 anos com asma

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 anti-inflamatório. 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%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

- **budesonida**

#### **Tabela resumo das reações adversas ao medicamento**

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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.

**Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida**

<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
<b>Distúrbios oculares</b>	
Raros:	Catarata, glaucoma.
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, <i>rash</i> , urticária, angioedema, prurido.
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

#### **Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):**

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

**Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida**

<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).	
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)	

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintoma**

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

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 da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

### **Tratamento**

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos 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.

fumarato de formoterol+budesonida\_12+400\_BU02\_VPS\_768

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

### III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0652

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
São Paulo – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/04/2026	-	10459 – GENÉRICO -Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Cápsulas Duras 12 mcg + 400 mcg