



SYMBICORT® SPRAY

fumarato de formoterol di-hidratado / budesonida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYMBICORT® SPRAY

fumarato de formoterol di-hidratado / budesonida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Suspensão aerossol de 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo (inalador pressurizado dosimetrado) contendo 120 doses.

Suspensão aerossol de 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo (inalador pressurizado dosimetrado) contendo 120 doses.

VIA INALATÓRIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (vide Posologia)

COMPOSIÇÃO

SYMBICORT SPRAY 6/100 mcg/inalação

Cada inalação contém 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e 100 mcg de budesonida. A dose liberada é de 4,5 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e de 80 mcg de budesonida.

SYMBICORT SPRAY 6/200 mcg/inalação

Cada inalação contém 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e 200 mcg de budesonida. A dose liberada é de 4,5 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e de 160 mcg de budesonida.

Excipientes: povidona, macrogol e apaflurano.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SYMBICORT SPRAY está indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado e no tratamento regular de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de moderada a grave, com sintomas frequentes e histórico de exacerbações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ASMA

A eficácia e/ou a segurança da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol em pacientes com asma persistente foram investigadas em 15 estudos com **SYMBICORT® TURBUHALER®** em crianças, adolescentes e adultos. **SYMBICORT TURBUHALER** é um pó inalante que consiste em uma associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida, os mesmos ingredientes ativos presentes em **SYMBICORT SPRAY**. Estes estudos demonstraram que **SYMBICORT TURBUHALER** é superior aos monoproductos (budesonida e formoterol) quando usados sozinhos, ou igualmente eficaz aos monoproductos administrados em combinação. Não foi observado sinal de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. (Corren J et al. Clin Ther 2007; 29(5):823; Morice AH et al. Pulm Pharmacol Ther 2007 Feb 14 (Epub ahead of print); Leidy NK et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(1 Suppl 1):S246, Abs 965; Kaiser HB et al. J Allergy Clin Immunol 2007;119(1 Suppl 1):S249, Abs 974; Korenblat PE et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98(1 Suppl 1):A57, Abs P83; Corren J et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98(1 Suppl 1):A56, Abs P82; Noonan MJ et al. J Allergy Clin Immunol 2007;119(1 Suppl 1):S2, Abs 7).

A equivalência terapêutica entre a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol e **SYMBICORT TURBUHALER** foi demonstrada em dois estudos clínicos de eficácia e segurança, incluindo pacientes asmáticos de 6 a 79 anos de idade e um estudo de segurança de longo prazo em adolescentes e adultos com asma. O perfil de segurança da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol demonstrou ser similar ao dos monoproductos quando usados em combinação e ao do **SYMBICORT TURBUHALER**. Os excipientes e o propelente (apaflurano) não aumentam a

preocupação com segurança, assim a formulação mostrou ser tão segura e bem tolerada quanto à formulação do **SYMBICORT TURBUHALER** e de outros tratamentos comparativos (Morice AH et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2007 Oct 18; (Epub ahead of print); Morice AH et al. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (2 Suppl): S3, Abs 9; Morice AH et al. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (2 Suppl): S209, Abs 833; Morice AH et al. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (2 Suppl): S2, Abs 8).

Symbicort Turbuhaler

Estudos clínicos com **SYMBICORT TURBUHALER** mostraram que a adição de formoterol à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações (Pauwels RA et al. *N Engl J Med* 1997; 337 (20):1405). O efeito de **SYMBICORT TURBUHALER** sobre a função pulmonar, quando administrado em doses de manutenção, foi igual ao da budesonida e do formoterol quando administrados em inaladores separados em adultos e excedeu a de budesonida sozinha em adultos e crianças. Todos os braços de tratamento usaram um beta-agonista de curta ação quando necessário. Não foram observados sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo (Rabe KF et al. *Chest* 2006; 129(2): 246; Scicchitano R et al. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9):1403; O'Byrne PM et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2):129).

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

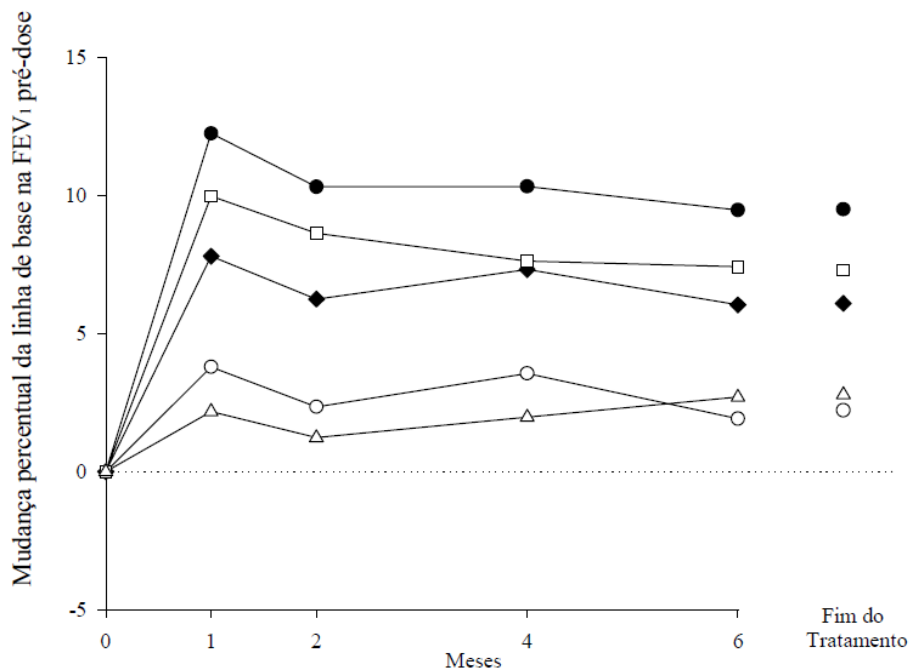
A eficácia da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg e 6/200 mcg no tratamento de manutenção da obstrução do fluxo de ar em pacientes com DPOC foi avaliada em três estudos multinacionais randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, conduzidos por mais de 6 meses (estudo 1) e 12 meses (estudos 2 e 3), em um total de 4879 pacientes (3164 masculinos e 1715 femininos). A maioria dos pacientes (93%) era caucasiana. Foi requerido que todos os pacientes tivessem, pelo menos, 40 anos de idade; FEV₁ pré-broncodilatador menor ou igual a 50% da predita; diagnóstico de DPOC com sintomas por, pelo menos, 2 anos; e histórico de tabagismo de, pelo menos, 10 maços/ano, antes de entrar no estudo. As variáveis de eficácia co-primária nos estudos 1 e 2 foram a mudança em relação à linha de base na FEV₁ pré-dose e 1 hora pós-dose médias no período de tratamento. A variável primária do estudo 3 foi o número de exacerbações durante o período de tratamento. Os resultados de ambos os estudos estão descritos a seguir.

*Note que os resultados estão descritos com a dose medida, tanto para a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol quanto para os comparadores, contudo nas publicações originais estão referenciados com as doses liberadas (vide Composição).

Estudo 1

Este foi um estudo de 6 meses placebo-controlado de 1704 pacientes com DPOC (linha de base da FEV₁ média predita variando de 33,5% a 24,7%) conduzido para demonstrar a eficácia e a segurança da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol no tratamento da obstrução de fluxo de ar na DPOC. Os pacientes foram randomizados em um dos seguintes grupos de tratamento: associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg (n=277); associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg (n=281); budesonida 200 mcg + formoterol 6 mcg (n=287); formoterol 6 mcg (n=284); ou placebo (n=300). Pacientes recebendo associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg, duas inalações por dia, apresentaram uma melhora média significativamente maior em relação à linha de base da FEV₁ pré-dose média no período de tratamento [0,08 L; 10,7%] quando comparado com formoterol 6 mcg [0,04 L; 6,9%] e placebo [0,01 L; 2,2%] (vide figura 1 a seguir). Pacientes recebendo associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg, duas inalações duas vezes ao dia, não apresentaram melhora média significativamente maior em relação à linha de base da FEV₁ média pré-dose durante o período de tratamento quando comparado com formoterol 6 mcg (Tashkin DP, Rennard SI et al. *Drugs* 2008; 68(14): 1975-2000).

Figura 1 Porcentagem média da mudança da linha de base da FEV₁ pré-dose por 6 meses (estudo 1)

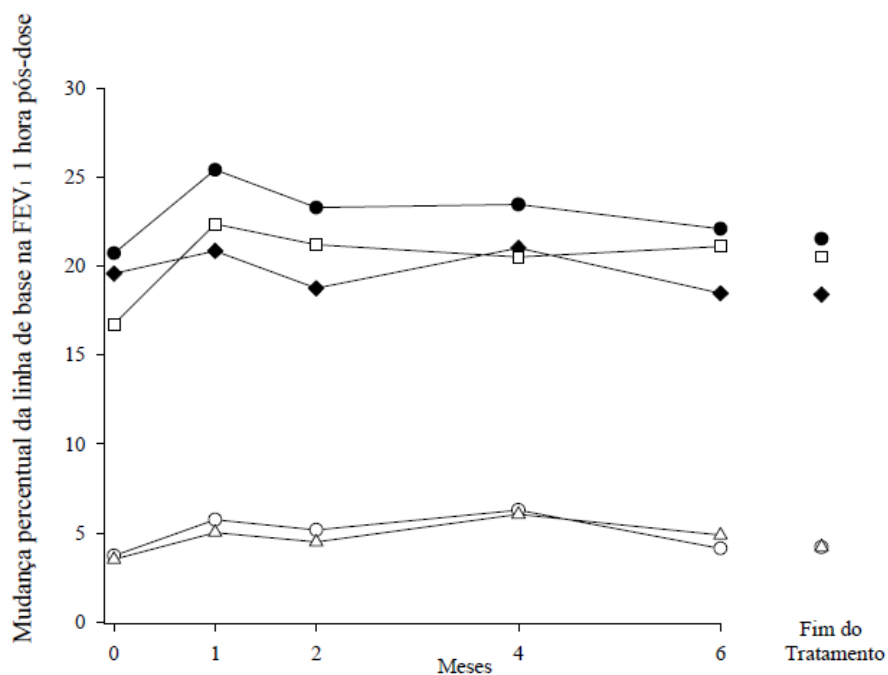


	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>
associação 6/200 mcg	275	266	259	250	238	266
Budesonida 200mcg	274	262	242	227	210	265
Formoterol 6 mcg	283	263	250	235	223	263
Bud 200 + For 6mcg	286	278	267	253	238	279
Placebo	299	266	245	238	230	270

- associação 6/200 mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- budesonida 200mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- ◆ formoterol 6 mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- budesonida 200 mcg + formoterol 6 mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- △ placebo

Pacientes recebendo a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg, duas inalações ao dia, apresentaram uma melhora média significativamente maior em relação à linha de base da FEV₁ 1 hora pós-dose média no período de tratamento [0,20L; 22,6%], quando comparado com budesonida 160 mcg [0,03 L; 4,9%] e placebo [0,03 L; 4,1%] (veja figura 2).

Figura 2 Porcentagem média da mudança da linha de base da FEV₁ 1 hora pós-dose por 6 meses (estudo 1)



	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>
associação 6/200 mcg	271	267	257	250	237	275
Budesonida 200mcg	274	255	241	224	210	274
Formoterol 6 mcg	282	259	248	234	221	283
Bud 200 + For 6mcg	283	277	267	252	239	286
Placebo	298	262	243	238	230	299

- associação 6/200 mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- budesonida 200mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- ◆ formoterol 6 mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- budesonida 200 mcg + formoterol 6 mcg, duas inalações duas vezes ao dia
- △ placebo

Estudo 2

Este foi um estudo de 12 meses, placebo-controlado, de 1964 pacientes com DPOC (linha de base da FEV₁ média predita variando de 33,7% a 35,5%) conduzido para demonstrar a eficácia e a segurança da associação de

fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol no tratamento da obstrução do fluxo de ar na DPOC. Os pacientes foram randomizados em um dos seguintes grupos de tratamento: associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg (n=494); associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg, (n=494); formoterol 6 mcg (n=495); ou placebo (n=481). Pacientes recebendo associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg, duas inalações ao dia, apresentaram uma melhora média significativamente maior em relação à linha de base da FEV₁ pré-dose média no período de tratamento [0,10 L; 10,8%] quando comparado com formoterol 6 mcg [0,06 L; 7,2%] e placebo [0,01 L; 2,8%]. Pacientes recebendo associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg, duas inalações ao dia, não apresentaram uma melhora média significativamente maior em relação à linha de base da FEV₁ pré-dose média no período de tratamento quando comparado com o formoterol. Pacientes recebendo associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg, duas inalações ao dia, também apresentaram uma melhora média significativamente maior em relação à linha de base da FEV₁ 1 hora pós-dose média no período de tratamento [0,21 L; 24,0%] quando comparado com placebo [0,02 L; 5,2%] (Rennard SI, Tashkin DP et al. *Drugs* 2009; 69(5): 549-65).

Mensurações seriadas da FEV₁ por 12 horas foram obtidas em um subgrupo de pacientes no estudo 1 (n=99) e estudo 2 (n=121). O tempo médio para o início da broncodilatação, definida como um aumento da FEV₁ de 15% ou mais em relação à linha de base, ocorreu em 5 minutos após a dose. A melhora máxima (calculada como a mudança média em relação à linha de base em cada medição) na FEV₁ ocorreu aproximadamente 2 horas após a dose.

Em ambos os estudos 1 e 2, houve melhora nos desfechos secundários do pico matutino e vespertino de fluxo expiratório e redução da medicação de resgate que suportam a eficácia da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg.

Estudo 3

Este foi um estudo de 12 meses, duplo-cego, de 1218 pacientes com DPOC (linha de base da FEV₁ média predita foi 33%) conduzido para comparar o número de exacerbação da DPOC nos grupos associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg, associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg, e formoterol 6 mcg, todos os produtos administrados como duas inalações duas vezes ao dia. Ambas as doses da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol resultaram em redução estatística e clinicamente significativa do número de

exacerbações por paciente-ano de tratamento, com redução de aproximadamente 35% na taxa de exacerbação no grupo de associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg (razão da taxa: 0,654; $p < 0,001$) e redução de 26% na taxa de exacerbação no grupo de associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg (razão da taxa: 0,741; $p < 0,002$). Tratamento com associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg demonstrou um tempo prolongado para a primeira exacerbação estatisticamente significativo, quando comparado com o formoterol ($p = 0,029$), enquanto não houve diferença no tempo para a primeira exacerbação para a dose mais baixa de associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg, quando comparado com o formoterol.

Ambas as doses da associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol demonstraram um aumento estatisticamente significativo em relação à linha de base para a variável secundária FEV₁ pré-dose, quando comparado com formoterol 6 mcg, para a média ao longo tratamento randomizado. O tratamento com associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/200 mcg parece ter melhorado as pontuações de dispneia quando comparado com o tratamento com formoterol (valor p não ajustado = 0,026), com menos evidência para o tratamento com associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol 6/100 mcg (valor p não ajustado = 0,98) (Sharafkhaneh A et al. *Respir Med* 2012Feb; 106(2): 257-68).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

SYMBICORT SPRAY contém formoterol e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da DPOC em relação a outros produtos isoladamente. Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

A budesonida é um glicocorticosteroide que, quando inalado, possui ação anti-inflamatória rápida (dentro de horas) e dose-dependente nas vias aéreas, resultando em redução dos sintomas e menos exacerbações da asma. A budesonida inalada apresenta menos eventos adversos graves que os corticosteroides sistêmicos. O exato mecanismo responsável pelo efeito anti-inflamatório dos glicocorticosteroides é desconhecido.

O formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico seletivo, que quando inalado, resulta em rápido e prolongado relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador é dose-dependente, com início do efeito dentro de 1 a 3 minutos após a inalação. A duração do efeito é de pelo menos 12 horas após uma dose única.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não existem evidências de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol quando associados.

Em estudos em que a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol foi administrada em pacientes saudáveis e com asma moderada, o pico das concentrações plasmáticas para a budesonida ocorreu em aproximadamente 30 minutos e para o formoterol em 10 minutos após a administração. O pico das concentrações plasmáticas foi 30-40% mais alto em pacientes saudáveis comparado com pacientes asmáticos. Entretanto, a exposição sistêmica total foi comparável à de pacientes asmáticos.

Em estudos de dose repetida, as concentrações plasmáticas da budesonida e do formoterol geralmente aumentaram proporcionalmente a dose.

Considerados em conjunto, estudos farmacocinéticos conduzidos em adultos com asma, a exposição sistêmica da budesonida e do formoterol, administrados como associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol, foi menor do que os monoproductos correspondentes budesonida pó inalante e formoterol pó inalante, administrados via **TURBUHALER** (dispositivo para a administração de pó inalante). Além disso, os dados farmacocinéticos dos estudos de eficácia clínica e segurança indicam que a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol libera uma quantidade de budesonida na circulação sistêmica e no pulmão comparável à budesonida suspensão aerossol, administrada via inalador pressurizado dosimetrado, e budesonida pó inalante, administrada via **TURBUHALER**. Os resultados da exposição sistêmica para o formoterol foram geralmente similares, quando administrados via associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol, e formoterol pó inalante, administrado via **TURBUHALER**.

A biodisponibilidade sistêmica da budesonida e do formoterol foi comparável nos dois tratamentos com a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol e **SYMBICORT TURBUHALER**.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol 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-alfa-hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou reações de deslocamento entre o formoterol e a budesonida.

Eliminação

A maior parte da dose de formoterol é essencialmente eliminada por metabolismo hepático seguido de excreção renal. Após a inalação de formoterol pó inalante, administrado via **TURBUHALER**, 8 a 13% da dose liberada de formoterol é excretada inalterada na urina. O formoterol 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 catalisado pela enzima CYP3A4, principalmente. 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 apresentam uma depuração por kg de peso corpóreo aproximadamente 50% maior que a de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3h em crianças asmáticas. A farmacocinética do formoterol em crianças não foi estudada.

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

Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade observada em estudos de experimentação animal realizados com budesonida e formoterol, administrados em associação ou separadamente, foi similar. Os efeitos foram associados às atividades farmacológicas e foram dose-dependentes.

Foi comprovado em estudos de reprodução animal que os corticosteroides, como a budesonida, induzem malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas). No entanto, estes resultados obtidos em experimentação animal não parecem ser relevantes para os humanos nas doses recomendadas (vide Advertências e Precauções). Os estudos de reprodução animal realizados com formoterol demonstraram uma ligeira redução da fertilidade nos ratos machos submetidos a exposições sistêmicas elevadas e perdas de implantação, assim como diminuição da sobrevivência pós-natal precoce e do peso ao nascimento com exposições sistêmicas consideravelmente superiores às atingidas durante a utilização clínica. Contudo, estes resultados obtidos na experimentação animal não parecem ser relevantes para o ser humano.

SYMBICORT SPRAY contém os excipientes povidona, macrogol e apaflurano. A segurança do uso do apaflurano foi estudada em estudos pré-clínicos. A povidona tem um histórico de segurança no uso em humanos por muitos anos, a qual apoia a visão de que esta é essencialmente inerte biologicamente. O macrogol é reconhecido como um excipiente seguro em produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentícios. Além disso, estudos de toxicidade realizados usando a associação de fumarato de formoterol di-hidratado e budesonida suspensão aerossol não mostraram nenhuma evidência de toxicidade local ou sistêmica ou irritação atribuídas aos excipientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se que a dose seja gradualmente reduzida caso o tratamento de longo prazo for descontinuado e não seja abruptamente interrompida.

Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, o paciente deve ser instruído a lavar a boca com água após administrar as inalações de **SYMBICORT SPRAY**.

Se o paciente considerar que o tratamento não está sendo efetivo ou se exceder a maior dose recomendada de **SYMBICORT SPRAY**, deve-se consultar o médico. Uma deterioração súbita e progressiva do controle da asma ou DPOC é um risco potencial à vida e o paciente deve passar por uma avaliação médica com urgência. Nesta situação, deve-se considerar a necessidade de aumentar a terapia com corticosteroides, por exemplo, um curso de corticosteroides orais ou tratamento antibiótico, se uma infecção estiver presente.

Os pacientes devem ser aconselhados a ter seu broncodilatador de rápida ação disponível para uso o tempo todo.

SYMBICORT SPRAY não deve ser usado para tratar exacerbações severas.

O crescimento de crianças e adolescentes submetidos à terapia prolongada com corticosteroides, por qualquer via, deve ser mantido sob rigoroso controle médico e devem ser avaliados os benefícios da terapêutica com corticosteroides em relação ao possível risco de supressão do crescimento (ver Propriedades Farmacodinâmicas).

Deve-se ter cuidado especial em pacientes provenientes de terapia com corticosteroides orais, uma vez que podem permanecer com risco de disfunção adrenal durante um tempo considerável. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado na maior dose recomendada de corticosteroides inalatórios também podem estar sob risco. Estes pacientes podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteroide sistêmico adicional deve ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em altas doses. É muito menos provável que estes efeitos ocorram com o tratamento por inalação do que com corticosteroides orais.

Possíveis efeitos sistêmicos incluem síndrome de Cushing, mas também supressão adrenal com episódios hipoglicêmicos, retardamento do crescimento em crianças e adolescentes, redução da densidade óssea, catarata e glaucoma. É importante, portanto, que a dose de corticosteroide inalado seja ajustada à menor dose, na qual o controle efetivo é mantido.

SYMBICORT SPRAY deve ser administrado com cautela em pacientes com graves distúrbios cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), diabetes melito, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicose.

Pacientes com prolongamento do intervalo QTc devem ser cuidadosamente observados.

A administração de doses elevadas de beta-2 agonistas pode diminuir o potássio sérico, por induzir a redistribuição de potássio do meio extracelular para o meio intracelular via estimulação da Na^+/K^+ -ATPase nas células musculares. A importância clínica deste efeito não está estabelecida. Nestas situações é recomendada a monitoração dos níveis de potássio sérico.

Estudos clínicos e meta-análises indicaram que o tratamento de manutenção da DPOC com corticosteroides pode levar a um risco aumentado de pneumonia.

Os médicos devem permanecer vigilantes quanto ao possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois os aspectos clínicos da pneumonia e das exacerbações frequentemente se sobrepõem.

Pacientes que são transferidos de terapia sistêmica oral para terapia inalatória com **SYMBICORT SPRAY** devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de insuficiência adrenal.

Pacientes que receberam altas doses de terapia corticosteroide de emergência ou tratamento prolongado na maior dose recomendada de corticosteroide inalado, também podem estar em risco de insuficiência adrenal. Assim, recomenda-se cuidado especial ao transferir pacientes para a terapia com **SYMBICORT SPRAY**.

Deve ocorrer redução do medicamento esteroide parenteral oral respiratório com tratamento simultâneo com **SYMBICORT SPRAY**, assim que o paciente estiver em uma fase estável.

A redução da dose de corticosteroide oral poderá ser feita somente em fases. Em geral, **SYMBICORT SPRAY** é administrado em dose moderada durante uma semana, em adição à terapia sistêmica existente. A dose diária de corticosteroide oral ou parenteral deve, dependendo do bem-estar do paciente, ser reduzida em intervalos de 1 semana à prednisolona 5 mg (ou equivalente) e, em casos graves, em fases pela metade (2,5 mg). Em poucos casos, a redução de doses orais pode levar até mesmo a uma taxa consideravelmente mais lenta. Em muitos casos, a inalação de **SYMBICORT SPRAY** torna possível evitar completamente a medicação corticosteroide oral ou, em casos graves, a administração de doses de corticosteroides sistêmicos mais baixas.

Durante a transferência ou redução de corticosteroides sistêmicos, alguns pacientes podem apresentar sintomas, por exemplo, dor muscular e/ou nas juntas, cansaço e depressão, apesar do controle de manutenção da asma ou melhora na função pulmonar. Estes pacientes devem ser encorajados a continuar com **SYMBICORT SPRAY**, mas devem ser monitorados para sinais objetivos de insuficiência adrenal.

Se ocorrer evidência de insuficiência adrenal como fadiga, cefaleia, náusea e vômitos, as doses de corticosteroides sistêmicos devem ser aumentadas temporariamente. Depois disso, a descontinuação de corticosteroides sistêmicos deve continuar mais lentamente.

Em casos raros, a terapia corticosteroide inalada pode desmascarar uma doença eosinofílica subjacente (por exemplo, síndrome de Churg-Strauss). Estes casos foram geralmente associados com a descontinuação ou redução da dosagem da terapia corticosteroide sistêmica. Não foi confirmada a relação causal direta.

Precauções devem ser tomadas em pacientes com infecções não tratadas, bacterianas, fúngicas, virais, parasitárias ou herpes simplex ocular.

É recomendado cuidado especial em pacientes com tuberculose do pulmão e infecções por fungos ou vírus.

Se houver infecção por vírus do trato respiratório superior, a medicação regular de asma deve ser suspensa. Em pacientes em que se sabe que infecções por vírus do trato respiratório causam piora rápida da asma, um tratamento curto com corticosteroide oral deve ser considerado.

Crianças em tratamento com imunossupressores são mais suscetíveis a infecções do que crianças saudáveis. Por exemplo, catapora ou sarampo podem causar consequências graves ou até mesmo fatais em crianças em uso de corticosteroides. Nestas crianças, ou em adultos que não tiveram estas doenças, deve ser tomado cuidado



especial para evitar exposição. Se ocorrer exposição, deve-se levar em consideração terapia com imunoglobulina de varicela zoster ou tratamento intravenoso de imunoglobulina agrupado. Se houver sinais de uma infecção de catapora, um medicamento antiviral deve ser considerado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não é esperado que **SYMBICORT SPRAY** interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: C

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

Não há dados clínicos disponíveis para o uso de **SYMBICORT SPRAY** ou para o tratamento concomitante com formoterol e budesonida na gravidez. Os dados de estudos de desenvolvimento embrionário em ratas, usando a formulação de **SYMBICORT SPRAY**, não demonstraram nenhuma evidência de quaisquer efeitos adicionais da combinação ou atribuíveis aos excipientes em roedores.

Não há dados disponíveis do uso de formoterol em mulheres grávidas. Em estudos de reprodução animal o formoterol causou efeitos adversos em níveis muito elevados de exposição sistêmica (vide Dados de segurança pré-clínica).

Dados sobre o uso da budesonida inalatória em mais de 2.500 mulheres grávidas indicaram não haver aumento do risco teratogênico associado ao uso de budesonida.

Durante a gravidez, **SYMBICORT SPRAY** só deve ser utilizado após avaliação cuidadosa da situação, em especial durante os primeiros três meses de gestação e pouco tempo antes do parto. Deve ser usada a menor dose eficaz de budesonida de modo a permitir o controle adequado da asma.

Um estudo de farmacologia clínica mostrou que a budesonida inalada via **TURBUHALER** é excretada no leite materno. Entretanto, a budesonida não foi detectada em amostras de sangue de crianças em fase de amamentação. Com base nos parâmetros de farmacocinética, estima-se que a concentração plasmática em crianças é menor que 0,17% da concentração plasmática materna. Consequentemente, não se esperam efeitos

devido à budesonida em lactentes devido à administração materna previa de **SYMBICORT SPRAY** em doses terapêuticas.

Não se sabe se o formoterol é excretado no leite humano. Em ratas, foram detectadas pequenas quantidades de formoterol no leite materno.

A administração de **SYMBICORT SPRAY** em mulheres lactantes deve ser considerada apenas se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Inibidores desta enzima, como o cetoconazol ou suco de grapefruit (pomelo), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. Isto é de importância clínica limitada para o tratamento de curto prazo (1-2 semanas) com cetoconazol, mas deve ser levada em consideração durante tratamento de longo prazo.

A cimetidina apresenta um leve efeito inibidor sobre o metabolismo hepático da budesonida. Com a administração concomitante de cimetidina, leves interações com os parâmetros farmacocinéticos da budesonida podem ocorrer. Porém, é clinicamente insignificante dentro dos limites da dose recomendada.

Fármacos como a procainamida, fenotiazina, agentes antihistamínicos (terfenadina), inibidores da monoaminoxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos foram relacionados com intervalo QTc prolongado e aumento do risco de arritmia ventricular.

A administração concomitante de substâncias adrenérgicas pode aumentar efeitos cardiovasculares não desejados.



A administração concomitante de L-DOPA, L-tiroxina, oxitocina e álcool pode ter uma influência negativa sobre a tolerância cardíaca em relação aos beta-2 adrenérgicos.

Terapia com beta-2 agonista pode resultar em hipocalemia, e esta pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com derivados de xantina, mineralocorticosteroides e diuréticos.

A hipocalemia pode aumentar o risco de arritmias em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos.

Interações farmacodinâmicas

Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol.

Não foi observado que a budesonida e o formoterol interajam com outros fármacos usados no tratamento da asma.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SYMBICORT SPRAY deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Armazenar o inalador com o bocal para baixo.

SYMBICORT SPRAY tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Depois de aberto o invólucro, este medicamento deve ser utilizado em 3 meses.

No interior do invólucro há um sachê contendo sílica gel para absorver a umidade.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.



SYMBICORT SPRAY é apresentado na forma de suspensão aerossol de cor esbranquiçada, que deve ser mantido com a tampa fechada. O inalador é um recipiente plástico pressurizado, revestido internamente por uma lata de alumínio selado com uma válvula de medição que oferece 120 doses de **SYMBICORT SPRAY** após condicionamento inicial.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

SYMBICORT SPRAY contém um líquido pressurizado. Nunca fure, quebre ou aqueça o inalador mesmo quando estiver aparentemente vazio.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Quando o **SYMBICORT SPRAY** é acionado, um volume de suspensão é expelido pelo inalador em alta velocidade. Quando o paciente inala pelo bocal simultaneamente ao acionamento do inalador, a substância inspirada segue para as vias aéreas inferiores.

A dose de **SYMBICORT SPRAY** deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

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

POSOLOGIA

ASMA

SYMBICORT SPRAY 6/100 mcg/inalação

Adultos (a partir de 18 anos de idade)

2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma.

**Adolescentes (12-17 anos)**

2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma, a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia.

Crianças (6-11 anos)

2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária de 4 inalações.

SYMBICORT SPRAY 6/200 mcg/inalação**Adultos (a partir de 18 anos de idade)**

2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma.

Adolescentes (12-17 anos)

2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma, a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia.

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)**SYMBICORT SPRAY 6/200 mcg/inalação****Adultos (a partir de 18 anos de idade)**

2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de **SYMBICORT SPRAY 6/100 mcg/inalação** para o tratamento de DPOC.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de **SYMBICORT SPRAY 6/200 mcg/inalação** para o tratamento de DPOC em pacientes menores de 18 anos de idade.

Os pacientes devem ser instruídos que **SYMBICORT SPRAY** deve ser usado mesmo quando estiverem assintomáticos, para obter o benefício máximo da terapia.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de **SYMBICORT SPRAY**, não é necessário tomar a dose esquecida; deve-se apenas tomar a próxima dose, conforme prescrito.

Crianças: A experiência clínica em crianças abaixo de 6 anos de idade é limitada. Deverá ser utilizado nesta faixa etária somente a critério médico.

Insuficiência hepática: não há dados disponíveis para o uso de **SYMBICORT SPRAY** em pacientes com insuficiência hepática. Uma vez que a budesonida e o formoterol são essencialmente eliminados por metabolismo hepático, o aumento da exposição pode ocorrer em pacientes com doença hepática grave.

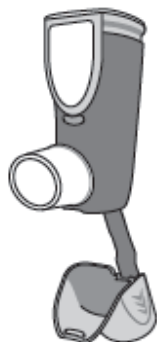
Insuficiência renal: não há dados disponíveis para o uso de **SYMBICORT SPRAY** em pacientes com insuficiência renal.

Idosos: não há ajuste de dose especial para pacientes idosos.

MODO DE USAR

SYMBICORT SPRAY deve ser administrado por via inalatória.

- Antes do início do uso, o inalador **SYMBICORT SPRAY** deve ser retirado do invólucro de alumínio. O invólucro de alumínio deve ser jogado fora, assim como o sachê do agente dessecante (usado para proteger o inalador da umidade) presente no interior do invólucro. Se o agente dessecante tiver vazado de sua embalagem, o inalador não deve ser utilizado.
- Após retirar o inalador do invólucro de alumínio o inalador deve ser utilizado dentro de 3 meses. Na caixa de **SYMBICORT SPRAY** deve ser anotada a data em que o invólucro de alumínio foi aberto, para que se lembre quando o inalador não deve ser mais usado (3 meses após abrir o invólucro de alumínio).
- As partes do inalador são mostradas na figura a seguir. O inalador já estará montado quando for ser utilizado pela primeira vez. Não deve ser retirada qualquer parte do inalador. Se o tubo de alumínio (presente na parte de dentro do inalador) se desencaixar, este deve ser recolocado no inalador e o uso pode ser continuado.



Preparo do inalador para o uso

O inalador deve ser preparado para uso nas seguintes situações:

- Quando utilizado pela primeira vez.
- Se o inalador não tiver sido utilizado por mais de 7 (sete) dias.
- Se o inalador for derrubado.

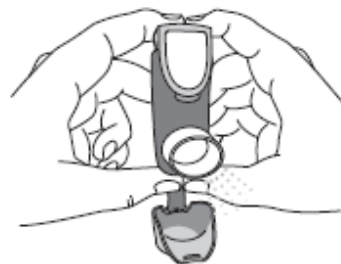
Para o preparo do inalador para uso as seguintes instruções devem ser seguidas:

1. Agitar bem o inalador por 5 segundos para misturar o conteúdo do tubo de alumínio (aerossol).
2. Remover a tampa do bocal, pressionando levemente as laterais da tampa. A tira que segura a tampa do bocal permanecerá presa ao inalador.
3. Segurar o inalador na posição vertical. Em seguida, apertar o contador (no topo do inalador) para baixo para a liberação de um jato de spray no ar. Pode ser usada uma ou duas mãos para segurar o inalador, como mostrado nas figuras a seguir.
4. Retirar os dedos do contador.
5. Esperar 10 segundos. Agitar bem o inalador e repetir os passos 3 e 4 novamente.

6. O inalador está pronto para ser usado.



OU



Como administrar uma inalação

Ao administrar uma inalação as instruções a seguir devem ser seguidas:

1. Agitar bem o inalador por 5 segundos para misturar o conteúdo do tubo de alumínio.
2. Remover a tampa do bocal, pressionando levemente as laterais da tampa. Verificar se o bocal não está bloqueado.
3. Segurar o inalador na posição vertical (usando uma ou duas mãos). Expirar suavemente.
4. Colocar o bocal entre os dentes e fechar os lábios em torno dele.



5. Inspirar lenta e profundamente pela boca. Enquanto isso pressionar o contador (no topo do inalador) firmemente para baixo para liberar uma inalação (jato de spray). Continuar inspirando por um curto tempo depois de ter apertado o contador.
6. Segurar a respiração por até 10 segundos ou pelo tempo que achar confortável.
7. Antes de expirar, retirar o dedo do contador e remover o inalador de sua boca, mantendo o inalador na posição vertical.
8. Expirar lentamente. Para administrar outra inalação, agitar bem o inalador por 5 segundos e repetir os passos 3 a 7.
9. Colocar a tampa no bocal. Sempre guardar o inalador **SYMBICORT SPRAY** na posição vertical.
10. Enxaguar a boca com água depois de administrar as inalações da manhã e/ou da noite e **não engolir a água.**

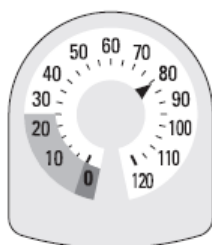
Limpeza do inalador SYMBICORT SPRAY

O bocal do inalador deve ser limpo pelo menos uma vez por semana (a cada 7 dias) da seguinte maneira:

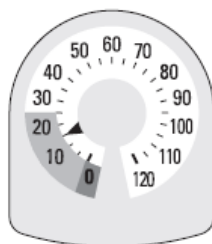
- Remover a tampa do bocal.
- Limpar a parte interna e externa do bocal com um pano seco e limpo.
- Não usar água ou outros líquidos e não remover do inalador o tubo de alumínio (no interior do inalador).
- Colocar a tampa no bocal.
- **Não colocar o inalador na água.**
- Não tentar separar as partes do inalador.

Funcionamento do contador do inalador SYMBICORT SPRAY

- O contador de doses fica no topo do inalador. O contador mostra quantas inalações (jatos de spray) tem o medicamento **SYMBICORT SPRAY**. O contador começa com “120” inalações quando está repleto e move a seta de “120” até ”0” (zero) conforme o uso.
- Cada vez que uma inalação (jato de spray) for administrada ou uma inalação para o ar for liberada, a seta se moverá em direção ao número “0”. A seta aponta para o número de inalações que ainda restam no inalador.



- Quando a seta do contador atingir a área amarela, isto significa que ainda restam cerca de 20 inalações (jatos de spray). Este é o momento de adquirir um novo inalador **SYMBICORT SPRAY**.
- Quando a seta alcançar o número “0”, deve ser iniciado o uso de um novo inalador **SYMBICORT SPRAY**. O inalador pode ainda conter aerossol no seu interior e o paciente terá a impressão de que ainda funciona, mas se continuar a usá-lo não estará administrando a dose certa do medicamento.
- O inalador deve ser descartado quando atingir o número “0” (zero), que indica o término do número de inalações a serem usadas, ou após 3 meses da abertura do invólucro de alumínio.



9. REAÇÕES ADVERSAS

SYMBICORT SPRAY contém budesonida e formoterol, portanto, pode ocorrer o mesmo tipo e intensidade de reações adversas observadas com estas substâncias. Não se observou qualquer aumento da incidência de reações adversas após a administração concomitante dos dois compostos. As reações adversas mais frequentes relacionadas ao medicamento consistem em efeitos colaterais farmacologicamente previsíveis da terapêutica beta-2 agonista, tais como tremor e palpitações. Estes tendem a ser leves e a desaparecer após alguns dias de tratamento.

As reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são apresentadas a seguir:

Frequência	Sistema	Reação
Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Distúrbios cardíacos	Palpitações
	Infecções e infestações	Candidíase na orofaringe, Pneumonia (em pacientes com DPOC)
	Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tremor
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Leve irritação na garganta, tosse, rouquidão
Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Distúrbios cardíacos	Taquicardia
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea
	Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Cãibras musculares
	Distúrbios do sistema nervoso	Tontura
	Distúrbios psiquiátricos	Agitação, ansiedade, nervosismo, perturbações do sono

Frequência	Sistema	Reação
Rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Distúrbios cardíacos	Arritmias cardíacas, por exemplo, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístole
	Distúrbios do sistema imune	Reações de hipersensibilidade imediatas e tardias, por exemplo, dermatite, exantema, urticária, prurido, angioedema e reações anafiláticas
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Equimose
Muito rara ($< 1/10.000$)	Distúrbios cardíacos	Angina pectoris
	Distúrbios endócrinos	Sinais ou sintomas de efeitos glicocorticosteroides sistêmicos, por exemplo, hipofunção da glândula supra-renal
	Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperglicemia
	Distúrbios psiquiátricos	Depressão, alterações do comportamento

Sinais ou sintomas de efeito glicocorticoide sistêmico podem ocorrer raramente, incluindo, catarata e glaucoma.

Tratamento com beta-2 adrenérgicos pode resultar em aumento dos níveis de insulina, ácidos graxos livres, glicerol e corpos cetônicos.



Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaleia, palpitações e taquicardia. Igualmente, poderá ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia. Pode ser indicado o tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas, em pacientes com obstrução brônquica aguda, e a administração três vezes ao dia no total de 54 mcg/dia por 3 dias, para a estabilidade asmática, não suscitaram quaisquer problemas de segurança.

Não é esperado que a superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizada cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteroides sistêmicos.

Superdosagem grave

Se o medicamento foi administrado oralmente na última 1 hora e se intoxicação grave é uma possibilidade potencial, recomenda-se:

- Lavagem gástrica seguida (possivelmente repetida) pela administração de carvão.
- Monitoramento e correção de eletrólitos e equilíbrio ácido-base.
- Administração de betabloqueadores cardioseletivos submetida às precauções correspondentes, tendo em mente a possível ativação da asma.

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



III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0250

Farm. Resp.: Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AstraZeneca Dunkerque Production – Dunkerque – França

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

SYM_SPR004

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/07/2020.

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

