

Risco de pneumonia em pacientes com DPOC

Avaliação do risco de pneumonia em pacientes com DPOC utilizando broncodilatador de longa duração ou broncodilatador de longa duração associado a beclometasona extrafina



Dr. José Eduardo Delfini Cançado • CRM-SP 53.862 | RQE 105.091 (Pneumologia)

Professor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Pós-doutorado pela Universidade de Miami, *Miller School of Medicine* e Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.



Isabella F. Pagano

Farmacêutica MSL - Medical Science Liaison Departamento Médico Científico - Chiesi



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

Risco de pneumonia em pacientes com DPOC

Avaliação do risco de pneumonia em pacientes com DPOC utilizando broncodilatador de longa duração ou broncodilatador de longa duração associado a beclometasona extrafina

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema de saúde pública, compromete 17%¹ da população brasileira e é responsável por 200 mil hospitalizações somente no Sistema Único de Saúde (SUS)¹ e por 40 mil mortes por ano,¹ sendo a quarta causa de morte entre pessoas de todas as idades no Brasil.¹

A base do tratamento farmacológico da DPOC é o uso de broncodilatador de longa duração (LABD), que melhora a função pulmonar, a dispneia e o estado de saúde e reduz as exacerbações. De acordo com a recomendação atual de manejo da DPOC, o uso de dois broncodilatadores associados (LABA + LAMA) é mais efetivo do que o uso isolado de seus monocomponentes.⁴



Dr. José Eduardo
Delfini Cançado
CRM-SP 53.862,
RQE 105.091
(Pneumologia)

Professor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Pós-doutorado pela Universidade de Miami, *Miller School of Medicine* e Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.



De acordo com a recomendação atual de manejo da DPOC, o uso de dois broncodilatadores associados (LABA + LAMA) é mais efetivo do que o uso isolado de seus monocomponentes.⁴

Pacientes portadores de DPOC apresentam maior risco de desenvolver pneumonia, especialmente os mais idosos, com pior função pulmonar, baixo índice de massa corpórea (IMC) e antecedente de pneumonia.⁵

A associação de corticoide inalatório (CI) aos LABD, formando dupla ou tripla terapia, é mais eficaz, especialmente em pacientes mais sintomáticos, com eosinófilos no sangue mais elevados e com risco de exacerbação. Porém, seu uso está associado a efeitos adversos, incluindo pneumonia.⁶

Os estudos que mostraram evidências da associação entre o uso de CI e o risco de pneumonia foram ensaios clínicos randomizados, realizados em populações específicas, e a pneumonia foi relatada como efeito adverso do tratamento. Esses estudos não foram desenhados para avaliar o risco de pneumonia e utilizaram diferentes critérios para o diagnóstico de pneumonia.⁷⁻¹¹

Existem evidências de que nem todos os CIs apresentam o mesmo risco de causar pneumonia, possivelmente pelas diferenças na farmacocinética, farmacodinâmica e tamanho das partículas.⁶

Dessa forma, é muito interessante avaliar, em um estudo de vida real, a associação entre o uso de CI e o risco de pneumonia em uma população mais ampla, com diferentes gravidades da DPOC, comorbidades e fatores de risco.

Este material é um resumo de estudo de vida real publicado em janeiro de 2024, que utilizou o banco de dados *Optimum*



Patient Care Research Database, o qual contém informações de mais de 12 milhões de pessoas do Reino Unido. Esse estudo comparou o risco de desenvolver pneumonia em pacientes com DPOC que iniciaram o uso de LABD (LABA ou LAMA ou LABA + LAMA) ou beclometasona extrafina (ef-BDP) associada a LABD, em dose fixa, administrada como dupla ou tripla terapia (Fostair® ou Trimbrow®).¹²

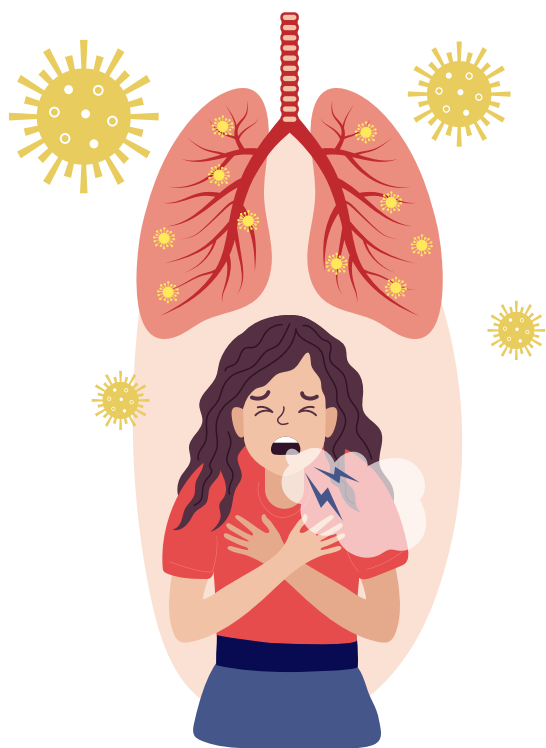


Existem evidências de que nem todos os CIs apresentam o mesmo risco de causar pneumonia, possivelmente pelas diferenças na farmacocinética, farmacodinâmica e tamanho das partículas.⁶

Métodos

Nesse estudo de coorte histórica, o desfecho primário foi o tempo até o primeiro episódio de pneumonia comparando LABD e ef-BDP/LABD. Foi um estudo de não inferioridade utilizando as definições de pneumonia sensível (diagnosticada pelo médico) e pneumonia específica (diagnosticada pelo médico e confirmada por radiografia ou admissão hospitalar).

O desfecho secundário foi o tempo para a primeira infecção do trato respiratório inferior (ITRI), definida como a necessidade de prescrição de antibióticos com evidência de ITRI. Adicionalmente, foram avaliados desfechos exploratórios como o tempo até a primeira prescrição de antibiótico, a taxa de exacerbação e o risco de hospitalização.



Resultados

Do total de 54.400 pacientes com DPOC elegíveis, 23.898 deles foram pareados, 11.949 que iniciaram o uso de LABD e 11.949 que iniciaram o uso de ef-BDP/LABD.



54.400 pacientes com DPOC elegíveis, **23.898** deles foram pareados, **11.949** que iniciaram o uso de LABD e **11.949** que iniciaram o uso de ef-BDP/LABD

Após o pareamento, ambos os grupos tinham idade média de 68 anos, 54% eram do sexo masculino, com IMC, eosinófilos no sangue e gravidade da DPOC pelo GOLD, VEF₁ e mMRC semelhantes. O pareamento da amostra foi fundamental para deixar as populações homogêneas, reduzindo o risco de viés dos achados.



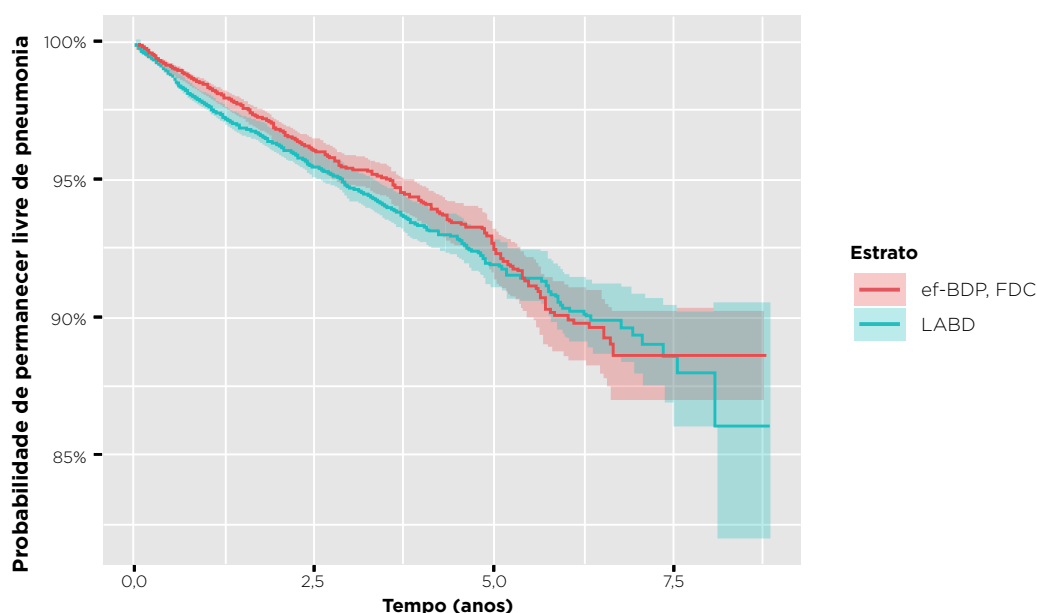
O pareamento da amostra foi fundamental para deixar as populações homogêneas, reduzindo o risco de viés dos achados.

Em comparação com o uso de LABD, o uso de ef-BDP/LABD não aumentou o risco de pneumonia, para definições de pneumonia sensível (0,89 [0,78-1,02]) **(Figura 1)** e específica (0,91 [0,78-1,05; $p=0,18$]). **(Figura 2)** Depois de iniciar a combinação de ef-BDP/LABD, a probabilidade de permanecer um ano sem pneumonia foi de 98,4%, em comparação a 97,7% no grupo que iniciou o uso de LABD. Esse efeito foi sustentado por seis anos de observação (probabilidade de 90,3% de não desenvolver pneumonia com ef-BDP e de 90% com LABD).

Como desfecho secundário, pacientes que utilizaram ef-BDP/LABD tiveram menor risco de desenvolver infecção do trato respiratório inferior (ITRI), comparado ao uso de LABD ($p<0,001$). **(Figura 3)**

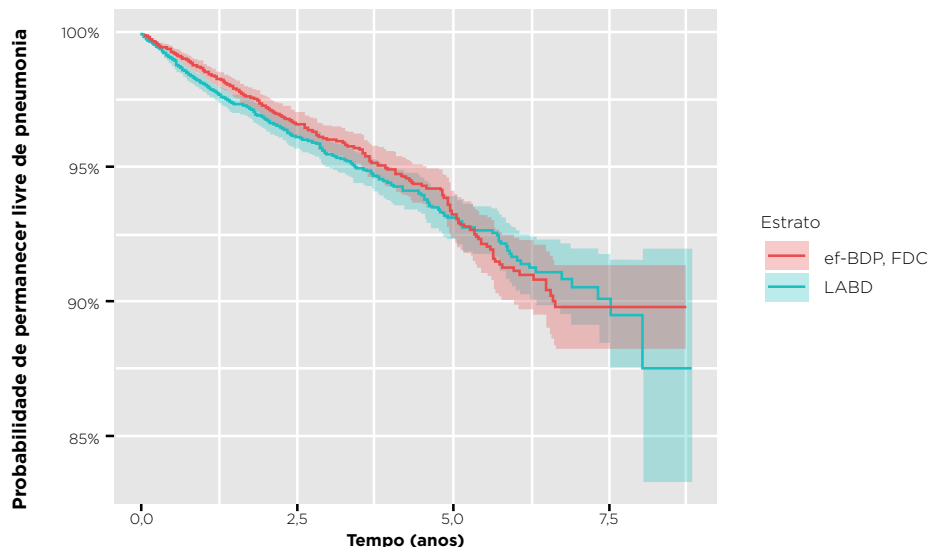
Os resultados das análises exploratórias indicaram que o uso de ef-BDP/LABD também foi associado à redução da necessidade de prescrição de antibiótico, das exacerbações e das hospitalizações, em comparação ao uso de LABD (todos $p<0,05$).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier com a probabilidade de permanecer sem pneumonia sensível em novos usuários de ef-BDP/LABD e LABD, na população pareada



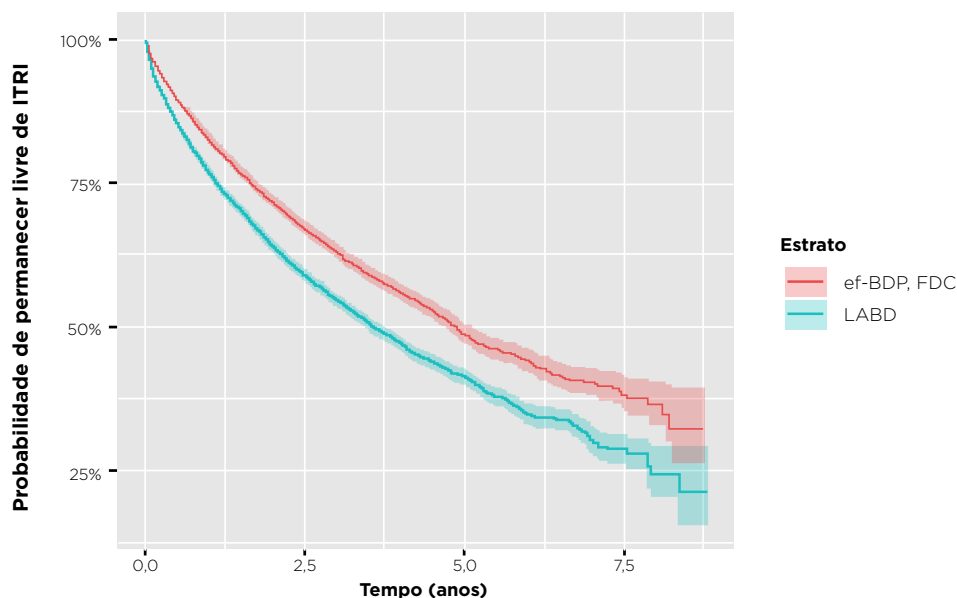
FDC: combinação em dose fixa; ef-BDP: beclometasona extrafina; LABD: broncodilatador de longa duração
Adaptada de: Price D, et al. *Pragmat Obs Res.* 2024;15:1-16."

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier com a probabilidade de permanecer sem pneumonia específica em novos usuários de ef-BDP/LABD e LABD, na população pareada



FDC: combinação em dose fixa; ef-BDP: beclometasona extrafina; LABD: broncodilatador de longa duração.
Adaptada de: Price D, et al. *Pragmat Obs Res.* 2024;15:1-16.¹¹

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier com a probabilidade de permanecer sem ITRI em novos usuários de ef-BDP/LABD e LABD, na população pareada



ITRI: infecção do trato respiratório inferior; ef-BDP: beclometasona extrafina; LABD: broncodilatador de longa duração.
Adaptada de: Price D, et al. *Pragmat Obs Res.* 2024;15:1-16.¹¹

Discussão

Comparado com o uso de LABD, o uso de ef-BDP não foi associado a aumento no risco de desenvolver pneumonia. O critério de não inferioridade foi atingido para as definições de pneumonia sensível e específica. Novos usuários de ef-BDP (Fostair® e Trimbow®) tiveram redução significativa no risco de desenvolver ITRI, da necessidade de prescrição de antibiótico e da taxa de hospitalização.



Comparado com o uso de LABD, o uso de ef-BDP não foi associado a aumento no risco de desenvolver pneumonia.

Com base nos estudos clínicos randomizados FORWARD,⁷ IMPACT,⁸ TRINITY⁹ e ETHOS,¹⁰ o uso de CI em pacientes portadores de DPOC aumenta o risco de desenvolver pneumonia, quando comparado ao LABD sem CI. Porém, a pneumonia não foi desfecho nesses estudos, foi relato de eventos adversos, em populações controladas, com características específicas e não pareadas para esse desfecho.



Os resultados desse estudo de vida real são semelhantes aos observados no estudo TRIBUTE,¹² que mostrou redução na taxa de exacerbação moderada a grave com ef-BDP/LABA/LAMA *versus* LABA/LAMA e não encontrou diferença na incidência de pneumonia entre os grupos.

Embora a literatura enfatize o aumento do risco de pneumonia em pacientes com DPOC em uso de CI, o estudo INTERCLASS demonstrou que esse risco é significativamente maior nos pacientes em uso de partículas finas de propionato ou furoato de fluticasona, em comparação com partículas extrafinas de beclometasona (ef-BDP). Nesse estudo, pacientes que utilizaram ef-BDP também tiveram menor risco de ITRI, exacerbação e hospitalização.⁶

Confirmando a diferença de risco de efeitos adversos dentro da subclasse dos CIs, os estudos PATHOS¹³ e UPLIFT¹⁴ também mostraram que a incidência de pneumonia foi significativamente maior em pacientes que utilizaram formulações contendo propionato de fluticasona, quando comparado com budesonida e beclometasona.

Esse maior risco de desenvolver pneumonia, especialmente com o uso de fluticasona, está associado a diferenças na farmacocinética, na farmacodinâmica e no tamanho das partículas das moléculas de CIs.

O uso de formulações contendo partículas extrafinas de beclometasona tem mostrado ser eficaz e mais seguro para os pacientes portadores de DPOC.



Os resultados desse estudo de vida real são semelhantes aos observados no estudo TRIBUTE,¹² que mostrou redução na taxa de exacerbação moderada a grave

Conclusão

Ao contrário dos resultados observados em alguns ensaios clínicos randomizados, nesse estudo de vida real o uso de formulações contendo ef-BDP/LABD (Fostair® ou Trimbrow®) não aumenta o risco de desenvolver pneumonia, em comparação ao LABD.

Esse efeito foi sustentado por, no mínimo, seis anos. Novos usuários de ef-BDP/LABD também tiveram menos ITRIs, exacerbações e hospitalizações, em comparação ao LABD.

Esse benefício deve estar associado às diferenças na potência molecular, deposição pulmonar e menor tamanho das partículas do ef-BDP.

REFERÊNCIAS: 1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [homepage na internet]. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC – 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2004; 30(5):1-52. 2. Saiba quais são as causas, sintomas e tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Gaúcha ZH, Porto Alegre, 06/12/2022. 3. Rabahi M. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. Pulmão RJ [Internet]. 2013;22(2):4-8. 4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage na internet]. Global strategy for prevention, diagnosis and management of copd: 2024 Report. [acesso em 20 mar 2024]. Disponível em: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> 5. Singh D, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Jul 1;206(1):17-24. 6. Price DB, et al. Interclass Difference in Pneumonia Risk in COPD Patients Initiating Fixed Dose Inhaled Treatment Containing Extrafine Particle Beclomethasone versus Fine Particle Fluticasone. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Feb 15;17:355-370. doi: 10.2147/COPD.S342357. Erratum in: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Mar 07;17:489-490. 7. Wedzicha JA, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. Respir Med. 2014 Aug;108(8):1153-62. 8. Lipson DA, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1671-1680. 9. Vestbo J, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017 May 13;389(10082):1919-1929. 10. Rabe KF, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):35-48. 11. Price D, et al. Risk of Pneumonia in Patients with COPD Initiating Fixed Dose Inhaled Corticosteroid (ICS) / Long-Acting Bronchodilator (LABD) Formulations Containing Extrafine Beclomethasone Dipropionate versus Patients Initiating LABD Without ICS. Pragmat Obs Res. 2024 Jan 20;15:1-16. 12. Papi A, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1078-1084. 13. Janson C, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). BMJ. 2013 May 29;346:f3306. 14. Morjaria JB, Rigby A, Morice AH. Inhaled Corticosteroid use and the Risk of Pneumonia and COPD Exacerbations in the UPLIFT Study. Lung. 2017 Jun;195(3):281-288. 15. Trimbrow. [Bula]. Santana de Parnaíba: Chiesi Farmacêutica Ltda. 16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 119, de 12 de janeiro de 2023 [resolução na internet]. Diário Oficial da União 16 janeiro 2023; Seção 1:39 [acesso em 16 jan 2023]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-119-de-12-de-janeiro-de-2023-457964616> 17. Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(3):290-303. 18. Usmani OS, et al. Airway Deposition of Extrafine Inhaled Triple Therapy in Patients with COPD: A Model Approach Based on Functional Respiratory Imaging Computer Simulations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Oct 7;15:2433-2440. 19. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):497-506. 20. Scichilone N, Spatzfora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. J Asthma Allergy. 2013;6:11-21. 21. Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. Respir Med. 2021 Jun;182:106398. 22. Virchow JC, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737-49. 23. Bula de Fostair 100/6 mcg. 24. Bula de Fostair 200/6 mcg. 25. Huchon G, et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. Respir Med. 2009; 103(1):41-49. 26. Müller V, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. BMC Pulm Med. 2011; 11:40. 27. De Backer, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (3):137-148. 28. Paggiaro P, et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma. Expert Rev Resp Med. 2008; 2(2):161-166. 29. Postma DS, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2019 May;7(5):402-416.

17511_CHI_BRA_MM_v11

Material destinado exclusivamente a profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos



Material impresso em papel 100% reciclado



COMPROMISSO COM UM MUNDO INCLUSIVO, EQUITATIVO E REGENERATIVO

Cód: 0500014341 Março/2024



Trimbow®

dipropionato de beclometasona
fumarato de formoterol di-hidratado
brometo de glicopirrônio

A **primeira e única** formulação tripla fixa aprovada para o **tratamento de asma e DPOC**.^{15,16}

- Deposição pulmonar periférica otimizada (DPPO);¹⁷⁻²⁰
- Indicado para diferentes perfis de pacientes com DPOC;^{16,17,21,22}
- Primeira tripla terapia aprovada para asma.^{15,16,22}

TRIMBOW® dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol d-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg **USO ADULTO COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Solução aerossol. Frasco contendo 120 doses (jatos), acompanhado de inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L). Cada dose contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona, 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio. **Indicações:** **DPOC TRIMBOW®** é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada. **Asma** Tratamento de manutenção da asma em pacientes adultos que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroide inalatório de dose média e um agonista beta-2 de ação prolongada, e que tenham apresentado uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação. Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **TRIMBOW®**. **Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** **TRIMBOW® não deve ser usado no tratamento agudo.** **TRIMBOW®** não é indicado como uma terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmos ou para tratar uma exacerbação aguda de doença. **Hipersensibilidade:** reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas após a administração de **TRIMBOW®**. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema (incluindo dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupções cutâneas, **TRIMBOW®** deve ser interrompido imediatamente e a terapia alternativa instituída. **Broncoespasmo paradoxal:** pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após a administração. Isto deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida (alívio). **TRIMBOW®** deve ser interrompido imediatamente, o paciente observado e instituída uma terapêutica alternativa, se necessário. **Efeitos cardiovasculares:** **TRIMBOW®** deve ser usado com precaução em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente com bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, doença cardíaca grave (particularmente infarto agudo do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva), doenças vasculares oclusivas (particularmente arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma. Atenção também deve ser dada no tratamento de pacientes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos para os homens ou > 470 milissegundos para as mulheres), congênito ou induzido por medicamentos, pois estes pacientes foram excluídos dos ensaios clínicos com **TRIMBOW®**. Se a anestesia com agentes anestésicos halogenados for prevista, deve ser assegurado que **TRIMBOW®** não seja administrado por pelo menos 12 horas antes do início da anestesia, pois há risco de arritmias cardíacas. Atenção também é necessária quando **TRIMBOW®** for utilizado por pacientes com tireotoxicose, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipocalcemia não tratada. **Pneumonia em pacientes com DPOC:** um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que receberam corticosteroides inalatórios. Há alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas isto não foi demonstrado conclusivamente em todos os estudos. **Efeitos sistêmicos dos corticosteroides:** Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos. A dose diária de **TRIMBOW®** corresponde a uma dose média de corticosteroide inalado; além disso, estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem: síndrome de Cushing, características de síndrome de Cushing, supressão adrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma. **TRIMBOW®** deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. **Hipocalcemia:** Hipocalcemia potencialmente grave pode resultar de terapia com beta2-agonista. **Hiperglicemia:** A inalação de formoterol pode causar um aumento nos níveis de glicose no sangue, portanto, a glicemia deve ser monitorada em pacientes com diabetes. **Efeito anticolinérgico:** Glicopirrônio deve ser usado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e devem ser informados para interromper o uso de **TRIMBOW®** e contatar o seu médico imediatamente se algum destes sinais ou sintomas surgirem. **Pacientes com insuficiência renal grave:** em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associada a uma redução significativa de peso corporal, **TRIMBOW®** deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar o risco potencial. **Pacientes com insuficiência hepática grave:** em pacientes com insuficiência hepática grave, **TRIMBOW®** deve ser usado somente se o benefício esperado superar o risco potencial. **Uso com um espaçador:** Os dados farmacocinéticos de dose única demonstraram que a utilização de **TRIMBOW®** com o espaçador AeroChamber Plus aumentou a exposição sistêmica total (ASC 0-t) para glicopirrônio, em comparação com a utilização de rotina, sem uso de espaçador. Porém, dados de segurança provenientes dos estudos clínicos de longo prazo não demonstraram questões significativas de segurança. **Prevenção de infecções da orofaringe:** afim de reduzir o risco de infecção orofaríngea por cândida, os pacientes são aconselhados a enxaguar a boca ou bochechar com água, sem engolir, ou escovar os dentes após a inalação da dose prescrita. **Distúrbio visual:** distúrbios visuais como visão turva, e ou associados à catarata, glaucoma ou doenças raras como coriorretinopatia serosa central, podem ser relacionados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. **Gravidez e lactação:** **TRIMBOW®** só deve ser usado durante a gravidez ou a lactação se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Este medicamento pode causar doping, se utilizado acima da dosagem recomendada. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacocinéticas: como o glicopirrônio é eliminado principalmente pela via renal, uma potencial interação medicamentosa pode ocorrer com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. O efeito da inibição do transporte de cátions orgânicos nos rins com glicopirrônio inalado (utilizando cimetidina como inibidor dos transportadores OCT2 e MATE1), mostrou um aumento limitado de 16% na sua exposição sistêmica total (ASC0-t) e uma leve diminuição de 20% na depuração renal devido à co-administração de cimetidina. **Interações farmacodinâmicas: relacionadas ao formoterol:** betabloqueadores não cardiosseletivos (incluindo colírios) devem ser evitados em pacientes que utilizam formoterol inalado. Se eles são administrados por razões inevitáveis, o efeito do formoterol será reduzido ou suprimido. A utilização concomitante de outros fármacos beta-adrenérgicos pode ter efeito potencialmente aditivo. O tratamento concomitante com quinidina, disopirâmida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoaminooxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-dopa, L-tiroxina, ocitocina e o álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta2-simpaticomiméticos. O tratamento concomitante com inibidores da monoaminooxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como a furazolidona e a procarbazona, pode precipitar reações hipertensivas. Relacionadas ao glicopirrônio: a coadministração em longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada, e, portanto, não é recomendada. Excipientes: **TRIMBOW®** contém uma quantidade pequena de álcool etílico. **Reações Adversas/Efeitos Colaterais:** Pneumonia (em pacientes com DPOC), faringite, candidíase oral, dor de cabeça, disfonia, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, faringite fúngica, hipocalcemia, hiperglicemia, tremor, tonturas, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, palpitações, hipertensão, tosse, irritação da garganta, boca seca, náuseas, estomatite (aftosa), prurido, espasmos musculares, mialgia, dor nas, elevação de corpos da cetônicos, infecção do trato respiratório inferior (fungos), reações de hipersensibilidade, incluindo eritema e edema de lábios, rosto, olhos e faringe, diminuição do apetite, insônia, hipersonia, angina de peito (instável), ritmo nodal, bradicardia sinusal, extravasamento de sangue, dor orofaríngea, eritema na faringe, inflamação na faringe, garganta seca, disuria, retenção urinária, astenia, crise de asma, exacerbação da asma. **POSOLOGIA:** **TRIMBOW®** é para uso por via inalatória oral. A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia). A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Reg. M.S.: 1.0058.0120 SAC: 0800-1104525 www.chiesi.com.br

CONTRAINDICAÇÃO: Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **TRIMBOW®**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: a coadministração em longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada, e, portanto, não é recomendada.

- **Potencializa o tratamento** com a exclusiva combinação de CI/LABA em **partículas extrafinas**²³⁻²⁶
- **Possibilita deposição pulmonar em toda a árvore brônquica**^{19,20}
- Oferece **flexibilidade posológica e diferentes formas farmacêuticas**. Adequado a cada perfil de paciente^{23,24}



120 doses^{23,24}

Fostair[®]
beclometasona+formoterol

alcançar. tratar. beneficiar.²⁷⁻²⁹

FOSTAIR[®] dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol USO ADULTO COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

FOSTAIR[®] 100/6 FOSTAIR[®]: Solução aerossol. Frasco contendo 120 acionamentos (doses), acompanhado de bocal (dispositivo para aplicação oral em forma de L), com contador de acionamento (dose). Cada acionamento (dose) contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol. **FOSTAIR[®] DPI:** Pó para inalação. Embalagem contendo um dispositivo NEXT[®] DPI, com 120 acionamentos (doses). Cada acionamento (dose) contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol. **FOSTAIR[®] 200/6 FOSTAIR[®]:** Solução aerossol. Frasco contendo 120 acionamentos (doses), acompanhado de bocal (dispositivo para aplicação oral em forma de L), com contador de acionamento (dose). Cada acionamento (dose) contém 200 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol. **FOSTAIR[®] DPI:** Pó para inalação. Embalagem contendo um dispositivo NEXT[®] DPI, com 120 acionamentos (doses). Cada acionamento (dose) contém 200 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol. **INDICAÇÕES: FOSTAIR[®] 100/6 ASMA: FOSTAIR[®] 100/6** é indicado no tratamento regular da asma, no qual o uso de uma combinação fixa (broncodilatador de longa ação β -2-agonista e corticosteroide inalado) é considerado adequado para: - pacientes não controlados adequadamente através de inalação de corticosteroides e agonistas β -2 de ação rápida, quando necessário, ou - pacientes controlados adequadamente com inalação de corticosteroides e agonista β -2 de ação prolongada. **FOSTAIR[®] 100/6** é utilizado como um tratamento de manutenção regular e em resposta aos sintomas da asma, quando necessário. **DPOC: FOSTAIR[®] 100/6** está também indicado no tratamento regular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave, com sintomas frequentes e história de exacerbações, apesar de tratamento com broncodilatadores. **FOSTAIR[®] 200/6 FOSTAIR[®] 200/6** é indicado no tratamento regular da asma, no qual o uso de uma combinação fixa (broncodilatador de longa ação β -2-agonista e corticosteroide inalatório) é considerado adequado: - Pacientes não controlados adequadamente através de inalação de corticosteroides e agonistas β -2 de ação rápida, quando necessário, ou - Pacientes controlados adequadamente com inalação de corticosteroides e agonista β -2 de ação prolongada. **FOSTAIR[®] 200/6** não é indicado para o tratamento inicial da asma. Não há dados clínicos relevantes sobre o uso de **FOSTAIR[®] 200/6** no tratamento de ataques agudos de asma. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e/ou quaisquer dos excipientes. Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **FOSTAIR[®] aerossol**. Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou a má absorção de glicose-galactose, não devem usar **FOSTAIR[®] DPI**. **Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** **FOSTAIR[®]** deve ser usado com precaução e somente sob condições estritas de indicação em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose subvalvar aórtica idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva cardiomiopatia severa, especialmente infarto agudo do miocárdio, cardiopatia coronária, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva grave, doenças vasculares oclusivas, especialmente arteriosclerose, hipertensão arterial grave, aneurisma, hipertireoidismo, especialmente tireotoxicose, *diabetes mellitus* refratária, feocromocitoma e hipocalcemia não tratada. Como os corticosteroides podem apresentar propriedades imunossupressoras, é importante verificar com o paciente se ele recebeu vacina recentemente. Deve haver precaução ao tratar pacientes com prolongamento do intervalo de QTc, por exemplo, induzido pelo medicamento ou congênito (QTc > 0,44 segundos). Formoterol pode induzir o prolongamento do intervalo de QTc. Hipocalcemia

potencialmente grave pode resultar da terapia com agonista β -2. Precaução especial é aconselhada na asma grave uma vez que este efeito pode ser potencializado pela hipóxia e tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir a hipocalcemia, como os derivados das xantinas, esteroides e diuréticos. Também se recomenda ter precaução em caso de asma instável, quando vários broncodilatadores de resgate podem ser usados. É recomendado monitorar os níveis de potássio sérico em tais situações. A inalação de formoterol pode causar elevação dos níveis de glicemia. Esse parâmetro deve, por isso, ser atentamente monitorado em pacientes diabéticos. Se a anestesia com anestésicos halogenados for planejada, **FOSTAIR®** não deve ser administrado por no mínimo 12 horas antes do início da anestesia por existir um risco de arritmias cardíacas. **Risco de morte relacionado à Asma:** Pacientes com asma devem ser informados que formoterol, um dos princípios ativos presentes em **FOSTAIR®**, pode aumentar o risco de morte relacionado à asma. Assim como com toda medicação inalada contendo corticosteroides, **FOSTAIR®** deve ser administrado com cuidado em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. **Distúrbio visual:** distúrbios visuais podem ser relatados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. Se algum paciente apresentar sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como a coriorretinopatia serosa central, que têm sido notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos. **Uso em crianças:** **FOSTAIR®** não é recomendado para crianças. **Uso em idosos:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. **Gravidez e lactação:** **FOSTAIR®** só deve ser usado durante a gravidez ou a lactação se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Este medicamento pode causar doping.** **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido via enzimas esterases. A beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; entretanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, recomenda-se cautela e monitoramento apropriado com o uso de tais agentes. Betabloqueadores (incluindo colírios) devem ser evitados por pacientes asmáticos. Caso sejam administrados por motivos maiores, o efeito do formoterol será reduzido ou extinto. O uso concomitante de outros medicamentos β -adrenérgicos pode ter efeitos potencialmente aditivos, portanto é necessário ter cuidado quando teofilina ou outro β -adrenérgico for prescrito concomitantemente com formoterol. O tratamento concomitante com quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazinas, alguns anti-histamínicos (como a terfenadina), inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos pode prolongar o intervalo de QTc e elevar o risco de arritmias ventriculares. O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como furazolidona e procarbazona, podem precipitar reações hipertensivas. Há um risco elevado de arritmia em pacientes recebendo anestesia concomitante com hidrocarbonetos halogenados. Tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos podem potencializar um possível efeito de hipocalcemia do β -2-agonista. A hipocalcemia pode elevar a disposição à arritmia em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos. Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis utilizando dissulfiram ou metronidazol, pois **FOSTAIR® (aerossol)** contém álcool e sua interação com dissulfiram pode causar vermelhidão e com metronidazol pode ocorrer vermelhidão, vômitos e taquicardia. **Reações Adversas/Efeitos Colaterais: As reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e experiência clínica com FOSTAIR® solução aerossol são listadas a seguir:** faringite, candidíase oral, cefaleia, disfonia, gripe, infecção fúngica oral, candidíase orofaríngea e esofágica, candidíase vulvovaginal, gastroenterite, sinusite, rinite, pneumonia*, granulocitopenia, dermatite alérgica, hipocalcemia, hiperglicemia, inquietação, tremor, tontura, otite, palpitações, eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT corrigido, taquicardia, taquiarritmia, alteração em eletrocardiograma, fibrilação atrial*, hiperemia, rubor, tosse, tosse produtiva, irritação na garganta, crise asmática, eritema faríngeo, diarreia, boca seca, dispepsia, disfagia, sensação de queimação nos lábios, náusea, disgeusia, prurido, rash, hiperidrose, urticária, espasmos musculares, mialgia, proteína C-reativa elevada, contagem de plaquetas elevada, aumento de ácidos graxos livres, aumento na insulina sanguínea, aumento de corpos cetônicos sanguíneos, diminuição do cortisol sanguíneo*, aumento da pressão sanguínea, extrasístole ventricular, angina *pectoris*, broncoespasmo paradoxal, angioedema, nefrite, diminuição da pressão sanguínea, trombocitopenia, reações de hipersensibilidade, incluindo eritema, edema nos lábios, face, olhos e faringe, supressão adrenal, catarata, glaucoma, dispnéia, exacerbação da asma, retardo no crescimento em crianças e adolescentes, edema periférico, diminuição da densidade óssea, hiperatividade psicomotora (atividade psíquica e motora aumentada), distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), visão turva. *Um caso não sério de pneumonia foi relatado por um paciente em tratamento com **FOSTAIR® 100/6** em um estudo clínico pivotal de tratamento de DPOC. Outras reações adversas observadas no estudo de **FOSTAIR® 100/6** para DPOC foram: redução dos níveis de cortisol sanguíneo e fibrilação atrial. **As reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e experiência clínica com FOSTAIR® DPI são listadas a seguir:** tremor, nasofaringite, candidíase oral, hipertrigliceridemia, cefaleia, taquicardia, bradicardia sinusal, angina *pectoris*, isquemia do miocárdio, irritação na garganta, exacerbação da asma, dispnéia, dor orofaríngea, disfonia, tosse, náusea, fadiga, irritabilidade, eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, diminuição de cortisol livre na urina, diminuição do cortisol sanguíneo, aumento do potássio sanguíneo, aumento da glicose sanguínea, progressão lenta da onda R no eletrocardiograma, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), visão turva. **POSOLOGIA: FOSTAIR® 100/6** Asma: A-Terapia de manutenção: Recomenda-se utilizar 1 a 2 inalações, a cada 12 horas (duas vezes ao dia). A dose máxima diária para tratamento de manutenção é de 4 inalações. B- Terapia de manutenção e alívio: Recomenda-se utilizar 1 inalação, a cada 12 horas (duas vezes ao dia), como terapia de manutenção. Pacientes podem administrar 1 inalação adicional, se necessário, em resposta aos sintomas. Caso os sintomas persistam após alguns minutos, mais 1 inalação adicional pode ser realizada. A dose máxima diária para tratamento de manutenção e alívio é de 8 inalações. DPOC: Recomenda-se utilizar 2 inalações, a cada 12 horas (duas vezes ao dia). A dose máxima diária é de 4 inalações. **FOSTAIR® 200/6** Asma somente: Dose recomendada para adultos com mais de 18 anos: Recomenda-se utilizar 2 acionamentos (doses), a cada 12 horas (duas vezes ao dia). A dose máxima diária é de 4 acionamentos (doses). **FOSTAIR® 200/6** deve ser usado apenas como terapia de manutenção. A dosagem mais baixa (**FOSTAIR® 100/6**) está disponível para terapia de manutenção e alívio. Os pacientes devem ser aconselhados a ter um broncodilatador de curta ação disponível para uso em caso de crise. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Reg. M.S: 1.0058.0114 SAC: 0800-1104525 www.chiesi.com.br.

CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade conhecida ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e/ou quaisquer dos excipientes. Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **FOSTAIR® aerossol**. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido via enzimas esterases. A beclometasona é menos dependente do metabolismo do CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; entretanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistate) não pode ser excluída e, portanto, recomenda-se cautela e monitoramento apropriado com o uso de tais agentes.