

Lugano[®]

(fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona)

Bula para profissional de saúde

Cápsula gelatinosa dura com pó para inalação

12 mcg + 250 mcg



Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lugano[®]

(fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

USO INALATÓRIO ORAL

APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa dura com pó para inalação

Embalagem com 60 cápsulas contendo 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado+ 250 mcg de propionato de fluticasona com um inalador.

Embalagens refis com 8 ou 60 cápsulas contendo 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado + 250 mcg de propionato de fluticasona.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) contém:

fumarato de formoterol di-hidratado.....	12 mcg
propionato de fluticasona.....	250 mcg
Excipientes q.s.p.....	1 cápsula
Excipiente: lactose monoidratada.	

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) é indicado para o tratamento regular de adultos e crianças acima de 12 anos com asma, no qual o uso de uma associação com corticosteroide inalatório e beta2-agonista de longa duração é considerado apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e beta2-agonista de curta duração conforme necessário, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroide inalatório e beta2-agonista de longa duração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) foram avaliadas em um estudo de fase III, randomizado, aberto, com três braços de tratamento que comparou a associação formoterol/fluticasona (Lugano[®]), formoterol/budesonida (medicamento comparador) e o corticosteroide inalado fluticasona (medicamento comparador) em 243 pacientes durante 12 semanas. Os pacientes considerados elegíveis apresentavam diagnóstico de asma persistente, em uso de corticosteroide inalatório, associado ou não a β 2-adrenérgico de longa duração e medicamentos de alívio. Após a estratificação, de acordo com o centro de pesquisa e gravidade da asma, os pacientes foram randomizados na razão 1:1:1 para receber a combinação de formoterol 12 μ g e budesonida 400 μ g (cápsulas separadas, formoterol/budesonida medicamento comparador), fluticasona 500 μ g (dispositivo multidose, medicamento comparador) ou a nova associação (formoterol 12 μ g/fluticasona 250 μ g, cápsula inalatória única, Lugano[®]). As populações com intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP) foram constituídas por 235 e 195 indivíduos, respectivamente. O desfecho primário foi a avaliação do valor do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) antes do uso do broncodilatador na visita final do estudo (VF) para demonstrar a não-inferioridade do produto Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) vs formoterol/budesonida (medicamento comparador). Os desfechos secundários foram: VEF1 na VF, considerando-se as comparações de não-inferioridade e de superioridade do produto Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) vs formoterol/budesonida (referência); o escore no Questionário de Controle de Asma (ACQ-7) ao final do estudo; pico de fluxo expiratório (PFE) ao longo do estudo; o escore de sintomas (controle da asma) ao final do estudo; VEF1 ao longo do estudo; a avaliação do uso dos

inaladores; a aderência ao uso dos inaladores; a aceitabilidade e preferência do tipo de inalador utilizado; o uso de medicação de resgate. A análise primária de eficácia, realizada considerando-se o desfecho primário na população por protocolo, demonstrou a não-inferioridade do produto formoterol/fluticasona (Lugano[®]) em relação a formoterol/budesonida (comparador). Com relação aos desfechos secundários de eficácia, os produtos formoterol/fluticasona (Lugano[®]), formoterol/budesonida (comparador) e fluticasona (comparador) apresentaram desempenho semelhante para a maioria dos desfechos secundários (incluindo VEF1 [L] ao longo do estudo, VEF1 % na VF e ao longo do estudo, controle da asma, e avaliação do uso de inaladores), testados em análises feitas na população PP e na ITT comparando os três grupos.

Referência Bibliográfica:

ANTILLA M., CASTRO F., CRUZ Á., RUBIN A., ROSÁRIO N., STELMACH R. Eficácia e segurança da associação fluticasona/formoterol em cápsula única em pacientes com asma persistente: estudo de não inferioridade. *J Bras Pneumol.*, 40(6):599-608,2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Características

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) pertence ao grupo farmacoterapêutico das drogas adrenérgicas em combinação com corticosteroides ou outras drogas (código ATC: R03AK11).

- Propriedades Farmacodinâmicas

Lugano[®] contém propionato de fluticasona e fumarato de formoterol di-hidratado. Os mecanismos de ação são descritos abaixo para os componentes individuais. Estas drogas representam duas classes de medicamentos: um corticosteroide sintético e um beta2-agonista seletivo de longa ação do receptor adrenérgico.

Propionato de fluticasona

O propionato de fluticasona é um glicocorticoide sintético trifluorinado, com atividade anti-inflamatória potente nos pulmões quando administrado por inalação. O propionato de fluticasona reduz os sintomas e exacerbações da asma com menos efeitos adversos do que os corticosteroides administrados por via sistêmica.

Fumarato de formoterol di-hidratado

O fumarato de formoterol di-hidratado é um beta2-agonista de longa ação e seletiva do receptor adrenérgico. O fumarato de formoterol inalado atua localmente no pulmão como um broncodilatador. O início do efeito broncodilatador é de 1 a 3 minutos e sua duração no mínimo 2 horas após uma única dose.

- Propriedades Farmacocinéticas

Propionato de fluticasona

Absorção

Após a inalação, a absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, principalmente, através dos pulmões, de modo linear e relacionado com a dose, no intervalo de doses 500-2000 microgramas. A absorção é inicialmente rápida e depois prolongada. A biodisponibilidade do propionato de fluticasona através da via oral quando deglutida é insignificante, sendo inferior a 1% devido ao metabolismo de primeira passagem.

Distribuição

O propionato de fluticasona tem grande distribuição no corpo. Tem volume de distribuição médio de 4,2 L/kg. A porcentagem de propionato de fluticasona ligada às proteínas plasmáticas humanas é em média de 91%. O propionato de fluticasona possui ligação fraca e reversível aos eritrócitos.

Metabolismo

A depuração total do propionato de fluticasona é elevada (média de 1093 mL/ min), com a depuração renal responsável por menos de 0,02% do total. A taxa de depuração muito elevada indica depuração hepática extensa. O metabólito detectável na circulação em seres humanos é o ácido 17 beta-carboxílico, derivado do propionato de fluticasona, o qual é formado pela ação da enzima CYP3A4 através da via do citocromo P450. Deve-se tomar cuidado na administração concomitante

com inibidores conhecidos da CYP3A4, pois existe um risco potencial de aumentar a exposição sistêmica do propionato de fluticasona.

Eliminação

Cerca de 87-100% da dose oral é excretada nas fezes, sendo que até 75% é excretado como composto inicial. Após administração intravenosa, o propionato de fluticasona, tem uma meia-vida terminal de eliminação de aproximadamente 7,8 horas. Menos de 5% da dose radiomarcada é excretada na urina na forma de metabólitos, e o restante é excretado nas fezes como droga e seus metabólitos.

Fumarato de formoterol di-hidratado

Os dados sobre a farmacocinética plasmática do formoterol foram coletados em voluntários saudáveis após inalação de doses superiores à faixa recomendada em pacientes com DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) e após a inalação de doses terapêuticas.

Absorção

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

Estudos que investigaram a excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou seus (RR) e (SS)-enantiômeros, após inalação de pó seco (12-96 microgramas) ou formulações em aerossol (12-96 microgramas), mostraram que a absorção aumentou linearmente de acordo com a dose.

Ao final de 12 semanas de administração de 12 ou 24 microgramas do formoterol duas vezes ao dia, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou conforme o seguinte: 63 - 73% em doentes adultos com asma, em 19 - 38% em doentes adultos com DPOC e 18 - 84% em crianças, o que sugere um fraco acúmulo de formoterol no plasma após administração de doses repetidas.

Distribuição

A ligação de formoterol às proteínas plasmáticas é de 61 - 64%. A ligação à albumina humana foi de 34%. Não há saturação dos locais de ligação na gama de concentração alcançada com doses terapêuticas. As concentrações de formoterol utilizadas para se avaliar a ligação às proteínas do plasma foram maiores do que as obtidas no plasma após a inalação de uma dose única de 120 microgramas.

Metabolismo

O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo de glicuronidação direta como a principal via de biotransformação. A o-desmetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância são: sulfato conjugação do formoterol e deformilação seguida de sulfato conjugação. As isoenzimas que catalisam a glicuronidação são: UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15; a-desmetilação: CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6; do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco, apesar da inibição de uma isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapêuticamente relevantes.

Eliminação

Em pacientes portadores de asma e DPOC tratados durante 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, administrados duas vezes ao dia, aproximadamente 10% e 7% da dose de formoterol inalterado é recuperado na urina, respectivamente. Os enantiômeros (R, R)- e (S, S)- contabilizaram, respectivamente, 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol, após doses únicas (12 a 120 microgramas) em voluntários sadios e após doses únicas e repetidas em pacientes com asma. O formoterol e seus metabólitos foram completamente eliminados do organismo, sendo que aproximadamente dois terços de uma dose oral excretada na urina e um terço nas fezes. O *clearance* (de puração) renal do formoterol foi de 150 mL/min. Em voluntários sadios, a meia-vida de eliminação terminal do formoterol no plasma, após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol dihidratado, foi 10 horas e as meias-vidas

de eliminação dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, sendo derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

- Populações especiais

Idosos: a farmacocinética de formoterol não foi estudada em idosos. A fluticasona deve ser iniciada na menor dose possível.

Crianças: em um estudo em crianças entre 5 e 12 anos de idade com asma, nas quais se administrou 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84%, quando comparado a quantidades medidas após a primeira dose. O acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, onde o aumento foi entre 63 e 73%. Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina. Não existem dados de farmacocinética disponíveis para o uso da fluticasona ou da associação formoterol e fluticasona em crianças com idade inferior a 12 anos de idade.

Insuficiência renal: Não há necessidade de ajuste de doses de fluticasona na insuficiência renal; a farmacocinética de formoterol não foi estudada.

Insuficiência hepática: A farmacocinética de formoterol não foi estudada em pacientes com doença hepática. Em casos de insuficiência hepática moderada ou grave há aumento da exposição sistêmica de fluticasona.

- Dados de segurança pré-clínicos

A toxicidade observada em estudos em animais com fumarato de formoterol e o propionato de fluticasona, administrados em combinação fixa ou separadamente, consistiu-se principalmente de efeitos associados à atividade farmacológica exagerada.

Efeitos sobre o sistema cardiovascular estão relacionados com a administração de formoterol incluindo taquicardia, arritmia e lesões do miocárdio. Após a administração da combinação não foi observado aumento de toxicidade e não houve ocorrência de descobertas inesperadas.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em ratos e coelhos com formoterol + fluticasona confirmaram os efeitos embrionário-fetais, que incluem retardo do crescimento fetal, ossificação incompleta, morte do embrião, fenda palatina, edema e alterações esqueléticas. Estes efeitos foram observados com exposições menores do que os esperados, usando o máximo da dose clínica recomendada.

A fertilidade um pouco reduzida em ratos machos foi observada após exposição sistêmica muito elevada ao formoterol.

Mutagênese

Fumarato de formoterol e propionato de fluticasona não apresentaram padrão genotóxico nos testes *in vitro* e *in vivo*, quando testados individualmente.

Carcinogênese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a combinação.

Não foi identificado potencial carcinogênico para o propionato de fluticasona.

Um pequeno aumento na incidência de tumores benignos foi observado no sistema reprodutivo de ratos fêmeas e ratos machos, após a administração de formoterol. Este efeito é encarado como um efeito de classe em roedores após longa exposição a altas doses de beta2-agonistas e não sugere qualquer risco potencial de carcinogenicidade no homem.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lugano® (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a fluticasona, formoterol ou a algum componente da fórmula.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O controle da asma deve ser acompanhado por um especialista. Deve-se monitorizar a resposta ao tratamento através de exame clínico e testes de função pulmonar.

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) não deve ser utilizado para tratamento dos sintomas agudos da asma, quando um broncodilatador de curta duração é indicado.

O uso profilático de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) na asma induzida pelo exercício não foi estudado. Para tal utilização, um broncodilatador isolado de rápida ação deve ser considerado.

Eventos relacionados à asma e exacerbação do quadro asmático podem ocorrer durante o tratamento com Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona). Os pacientes devem ser orientados a procurar o seu médico se os sintomas não apresentarem melhora e/ou piorarem após o início de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona).

A piora súbita e progressiva do controle da asma representa um potencial risco de vida ao paciente, que deve passar por avaliação médica urgente.

O tratamento com Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) não deve ser interrompido bruscamente em pacientes com asma devido ao risco de exacerbação.

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) deve ser administrado com precaução em doentes com infecção fúngica, viral ou outras da via aérea.

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) deve ser usado com precaução em pacientes portadores de hipertireoidismo, feocromocitoma, *diabetes mellitus*, hipocalcemia não corrigidas ou pacientes predispostos a baixos níveis de potássio sérico, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, estenose aórtica subvalvar, hipertensão grave, aneurisma ou outra doença cardiovascular grave, tais como: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca grave.

Hipocalcemia potencialmente grave pode resultar de altas doses de beta2-agonistas.

O tratamento concomitante de beta2-agonistas com fármacos susceptíveis de induzir hipocalcemia ou potenciar seu efeito, como derivados da xantina, esteroides e diuréticos, pode levar a um possível efeito hipocalêmico do beta2-agonista. Recomenda-se cuidado especial na asma aguda de difícil controle, com o uso variável de broncodilatadores, pois o risco pode ser aumentado por hipóxia e outras condições. Recomenda-se que os níveis de potássio no soro sejam monitorizados durante estas circunstâncias.

Deve-se ter cuidado com o uso de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) em pacientes com prolongamento existente do intervalo QT já que o próprio formoterol pode induzir a prolongamento do intervalo QT. A realização de controle glicêmico deve ser considerada em pacientes diabéticos.

Cuidado deve ser tomado na troca de terapia para Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona), particularmente quando houver razão para se imaginar que a função da glândula suprarrenal esteja alterada devido ao uso de corticoides sistêmicos.

Assim como ocorre com outras terapias, o broncoespasmo paradoxal pode ocorrer, com piora do quadro clínico após a administração de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona). O broncoespasmo paradoxal responde a um broncodilatador de curta ação e inalatório, que deve ser realizado imediatamente. Nestes casos, Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) deve ser interrompido imediatamente, o paciente ser reavaliado e implementada alternativa ao tratamento.

Podem ocorrer efeitos sistêmicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em altas doses prescritas por longos períodos. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer com corticoides inalatórios, do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, catarata, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças). É importante, por conseguinte, que o doente seja observado regularmente e que a dose de corticosteroide inalado seja reduzida para a dose mais baixa onde haja o controle efetivo da asma.

O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar em supressão adrenal, levando à insuficiência adrenal aguda. Crianças e adolescentes <16 anos que tomam altas doses de propionato de fluticasona (normalmente 1.000 microgramas / dia) podem estar particularmente em risco. Casos muito raros de supressão da adrenal e insuficiência adrenal aguda também foram descritos com doses de propionato de fluticasona entre 500 e 1000 microgramas. Situações que poderiam potencialmente provocar crise adrenal aguda incluem trauma, cirurgia, infecção ou redução rápida da dose. Os sintomas apresentados são geralmente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de

peso, cansaço, cefaleia, náuseas, vômitos, hipotensão, diminuição do nível de consciência, hipoglicemia e convulsões. O tratamento com corticoide sistêmico deve ser considerado durante períodos de estresse ou cirurgia eletiva.

Os benefícios da terapia propionato de fluticasona inalado deverão minimizar a necessidade de esteroides orais, mas os pacientes que transicionam sua terapia de esteroides orais, podem permanecer em risco de reserva adrenal por um tempo considerável.

Os pacientes com antecedente de tratamento de emergência com alta dose de corticosteroide também pode estar em risco. Esta possibilidade de prejuízo residual deve ser sempre lembrada em situações passíveis de produzir estresse e o tratamento com corticoides deve ser considerado. A extensão da insuficiência adrenal pode requerer atenção do especialista antes da realização do procedimento eletivo.

Nas situações de possível comprometimento da adrenal, a função do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal deve ser monitorizada regularmente.

Existe um risco aumentado de efeitos secundários sistêmicos quando se associa o propionato de fluticasona com inibidores da CYP3A4.

O paciente deve estar ciente de que Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) é uma combinação de dose fixa e uma terapia profilática e, como tal, tem que ser utilizado regularmente, mesmo quando assintomático para obtenção do benefício máximo e por orientação médica.

A utilização de um dispositivo espaçador pode conduzir a um possível aumento na deposição pulmonar e a um aumento potencial do risco de eventos adversos sistêmicos.

Aumento da exposição sistêmica de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) pode ser esperado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Em alguns pacientes pode ocorrer candidíase oral e faríngea. A lavagem da boca com água após o uso do Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) pode aliviar o quadro. A candidíase sintomática pode ser tratada com terapia antifúngica tópica, sem necessidade de descontinuação do tratamento.

Gestação

Há poucos dados sobre o uso de propionato de fluticasona e fumarato de formoterol, administrados isoladamente ou em conjunto na gestação. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver item 3).

A administração de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) não é recomendada durante a gravidez, e só deve ser considerada se o benefício para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto. Se for este o caso, então se deve usar a dose mais baixa eficaz necessária para manter o controle adequado da asma.

Devido ao potencial de interferência na contratilidade uterina dos beta-agonistas, a utilização de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) para asma durante o trabalho deve ser restrito aos pacientes nos quais os benefícios superem os riscos.

Lactantes

Não se sabe se Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) é excretado no leite materno humano. O risco para os lactentes não pode ser excluído. Portanto, deve ser suspensa a amamentação ou o uso de Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona), tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Gravidez: categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento contém LACTOSE.

É recomendável a monitorização da função hepática.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São baixas as concentrações plasmáticas alcançadas do propionato de fluticasona após a inalação, devido ao efeito do metabolismo de primeira passagem e do alto *clearance* sistêmico pelo citocromo P450. Desse modo, é pouco provável interações medicamentosas clinicamente significativas.

Um estudo de interação medicamentosa em voluntários sadios mostrou que ritonavir (potente inibidor do citocromo P450 3A4) pode aumentar significativamente a concentração plasmática do propionato de fluticasona, gerando-se concentrações séricas de cortisol bastante reduzidas. Houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes que receberam propionato de fluticasona intranasal ou inalatório e ritonavir, o que resultou em efeitos corticosteroides sistêmicos, como síndrome de Cushing e supressão adrenal. O uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que os benefícios potenciais ao paciente sejam maiores que o risco de efeitos colaterais corticosteroides sistêmicos.

Outros estudos demonstraram que outros inibidores do citocromo P450 3A4 (eritromicina e cetoconazol) produzem discreto aumento da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona, sem reduções séricas notáveis na concentração de cortisol. É necessário cuidado ao coadministrar inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (p. ex., cetoconazol), já que há potencial de aumento da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

O formoterol constante na associação dose fixa formoterol/fluticasona, como outros beta2-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos com quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores de monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos ou qualquer outro fármaco que prolongue o intervalo QT do eletrocardiograma, pois a ação dos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada por estes agentes. Os fármacos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT tem um risco aumentado de arritmia ventricular (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAO), incluindo agentes com propriedades semelhantes, como furazolidona e procarbazina, pode precipitar reações hipertensivas.

A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos não desejados da associação dose fixa formoterol/fluticasona.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potencializar o possível efeito hipocalêmico dos beta2-agonistas. A hipocalcemia pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

As alterações do eletrocardiograma e/ ou hipocalcemia que possam resultar da administração de diuréticos não poupadores de potássio (como diuréticos de alça ou tiazídicos) podem ser agravadas por beta-agonistas, especialmente quando a dose recomendada de beta-agonista é excedida. Recomenda-se cautela na coadministração de um beta-agonista com diuréticos não poupadores de potássio.

Os derivados da xantina e glicocorticoides podem potencializar o efeito hipocalêmico dos beta-agonistas.

Além disso, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina e álcool pode reduzir a tolerância cardíaca aos beta2 simpaticomiméticos.

Há um risco elevado de arritmias em pacientes que recebem anestesia concomitante com hidrocarbonetos halogenados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 16 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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.

Características físicas e organolépticas do produto

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) é uma cápsula com corpo incolor e tampa rosa contendo granulado branco a quase branco, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada para adultos e crianças acima de 12 anos:

A dose recomendada para adultos e crianças maiores de 12 anos é de uma cápsula de Lugano® (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) por via oral inalatória duas vezes ao dia, uma pela manhã e outra à noite.

Não existem dados disponíveis para uso em crianças. Não é recomendado o uso em crianças com menos de 12 anos de idade.

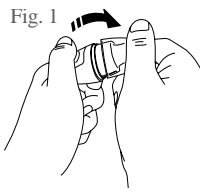
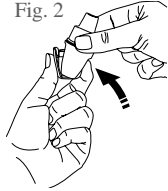
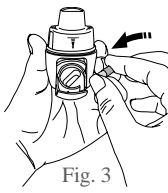

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

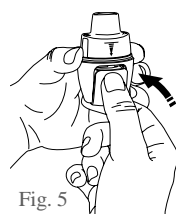
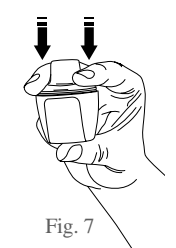

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador;
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas.

INSTRUÇÕES DE USO:

COMO USAR A CÁPSULA COM O INALADOR

ATENÇÃO: NÃO ENGOLIR AS CÁPSULAS. USO EXCLUSIVO PARA INALAÇÃO.

Para usar o inalador, proceda do seguinte modo:	
1 - Retire a tampa do inalador conforme figura 1.	 <p>Fig. 1</p>
2 - Abra o compartimento da cápsula: segure nas laterais do inalador e com a outra mão empurre o compartimento pressionando com o dedo o local indicado, conforme figura 2.	 <p>Fig. 2</p>
3 - Mantenha o inalador aberto na posição vertical indicada pela figura 3 e insira a cápsula no seu compartimento, conforme indicado pela figura 4. Certifique-se de que a cápsula está corretamente encaixada.	 <p>Fig. 3</p>  <p>Fig. 4</p>

<p>4 - Para fechar o compartimento da cápsula, mantenha o inalador na posição vertical e empurre para trás o compartimento da cápsula, em um movimento inverso ao de abertura, conforme figura 5. Você ouvirá um click, quando o compartimento fechar.</p>	 <p>Fig. 5</p>
<p>5 - Para romper a cápsula, segure o inalador na posição vertical, com o polegar sob a base do inalador e os dedos médio e indicador posicionados na lateral do bocal de inalação, conforme figura 6. Pressione o bocal de inalação para baixo firmemente, até que a linha superior da seta indicadora fique totalmente oculta, conforme figura 7. Depois solte o inalador para que o bocal de inalação volte a sua posição original.</p>	 <p>Fig. 6</p>  <p>Fig. 7</p>
<p>6 - Antes de inalar o medicamento, primeiramente segure o inalador afastado de sua boca e expire (solte todo o ar), conforme figura 8. Atenção: não sobre no inalador.</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>7 - Para inalação do medicamento, feche firmemente seus lábios ao redor do bocal e inspire (puxe o ar) o mais rápido e profundamente possível, conforme figura 9. Você vai ouvir um som de vibração da cápsula girando dentro da câmara para a dispersão do medicamento.</p>	 <p>Fig. 9</p>
<p>Atenção: Quando você estiver segurando o inalador durante a inalação, tomar cuidado para não bloquear as entradas de ar localizadas nas laterais do bocal do inalador, pois isto pode impedir a entrada do ar, reduzindo o movimento da cápsula e conseqüentemente a dispersão do medicamento. Não empurre o bocal para baixo durante a inspiração, pois isto pode bloquear o movimento da cápsula.</p>	
<p>8 - Após inspirar através do inalador, segure sua respiração pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir (em geral, 10 segundos são suficientes); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida, expire pelo nariz. Abra o compartimento da cápsula e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Se ainda restar pó na cápsula, repita os passos de 6 a 8.</p>	

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

Feche o compartimento da cápsula (veja passo 4) e recoloca a tampa.

Obs.: não utilize água para limpar o inalador.

Utilizar o inalador por no máximo 3 meses a partir do primeiro uso.

10 - Enxágue bem a sua boca com água, sem engolir, após a administração do medicamento.

Lugano[®] cápsulas com pó para inalação deve ser utilizado com o inalador CDM HALER[®] fornecido na embalagem deste dispositivo. Você não deve tentar inalar as cápsulas com um inalador diferente.

Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) deve ser usado exatamente como prescrito.

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.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão classificadas como:

Reação muito frequente (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação frequente (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação infrequente (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

As reações adversas encontram-se listadas abaixo por classe de sistema órgão e por frequência:

Infecções e infestações

Reação frequente: Candidíase oral e faríngea.

Distúrbios do sistema imune

Reações muito raras: Reações de hipersensibilidade cutânea, angioedema (edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (dispneia ou broncoespasmo) e reações anafiláticas.

Distúrbios endócrinos

Reação frequente: Alterações no nível de cortisol sérico.

Reações muito raras: Síndrome de *Cushing*, supressão adrenal, retardo do crescimento, redução da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Reação frequente: Náusea.

Reação muito rara: Hiperglicemia.

Distúrbios psiquiátricos

Reações frequentes: Tremor, tontura e dor de cabeça.

Reações muito raras: Ansiedade, distúrbios do sono e alterações comportamentais, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Reação frequente: rouquidão.

Reação rara: broncoespasmo paradoxal.

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

10. SUPERDOSE

A superdose com Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) conduzirá aos efeitos típicos de agonistas β -adrenérgicos (pela superdose de formoterol), tais como náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipocalemia e hiperglicemia. Pela superdose de fluticasona presente em Lugano[®] (fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona) pode também haver supressão temporária da função adrenal, resultando em um quadro de hipercortisolismo. 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 medicamento bloqueador beta-adrenérgico pode provocar broncoespasmo.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1173

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/04/2021.

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6

Itapevi - SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Ver. José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



www.eurofarma.com.br

0800-704-3876

euroatende@eurofarma.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/10/2016	2423816163	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Cápsula com pó para inalação 12 mcg + 250 mcg
28/07/2017	1575127179	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e modo de usar	VPS	Cápsula com pó para inalação 12 mcg + 250 mcg
25/10/2018	1029239/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	Cápsula com pó para inalação 12 mcg + 250 mcg
13/05/2020	1497798/20-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações 8. Posologia e modo de usar	VPS	Cápsula com pó para inalação 12 mcg + 250 mcg
19/08/2020	2774569/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2020	1436042/20-0	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	20/07/2020	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Cápsula com pó para inalação 12 mcg + 250 mcg
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas	VPS	Cápsula com pó para inalação 12 mcg + 250 mcg