

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brisomax Inalador 50 microgramas/dose + 25 microgramas por dose calibrada, suspensão pressurizada para inalação

Brisomax Inalador 125 microgramas/dose + 25 microgramas por dose calibrada, suspensão pressurizada para inalação

Brisomax Inalador 250 microgramas/dose + 25 microgramas por dose calibrada, suspensão pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose calibrada (a partir da válvula) contém:

25 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona. Isto é equivalente a uma dose libertada (a partir do atuador) de 21 microgramas de salmeterol e 44, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação.

O recipiente metálico contém uma suspensão branca a esbranquiçada.

O recipiente metálico é incorporado num atuador de plástico roxo com um orifício atomizador e tampa protetora de poeiras.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brisomax está indicado no tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β_2 de longa duração de ação e corticosteroide inalado):

- em doentes não controlados adequadamente com corticosteroides inalados e quando necessário agonista β_2 de curta duração de ação inalado;

ou

- em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β_2 de longa duração de ação.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Via de administração: via inalatória

Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Brisomax Inalador tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de Brisomax que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se

mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá, numa fase seguinte, incluir testar a monoterapia com corticosteroide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista β_2 de longa duração de ação, a dose de Brisomax pode ser titulada para uma administração diária se, na opinião do médico, isso for adequado à manutenção do controlo da doença. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia e se o doente apresentar uma história de sintomatologia noturna, essa administração deve ser feita à noite; se o doente apresentar uma história de sintomatologia principalmente durante o dia, a administração deve ser feita de manhã. Os doentes deverão receber a dosagem de Brisomax que contenha a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. Nota: a dosagem de 25 microgramas /50 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave. Caso o doente necessite de doses não referidas no esquema posológico recomendado, deverão ser prescritas as doses adequadas de agonista beta e/ou corticosteroide.

Posologia recomendada:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

- Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia

ou

- Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 125 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia

ou

- Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 250 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

Poderá considerar-se utilizar Brisomax a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente (definidos como doentes que apresentam sintomas diários, que utilizam diariamente a medicação de alívio e têm limitações moderadas a graves do fluxo de ar), para os quais, um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. Uma vez conseguido o controlo da asma, o tratamento deve ser revisto e deverá considerar-se a possibilidade de os doentes passarem para monoterapia com corticosteroide inalado. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida.

Na ausência de um ou dois dos critérios de gravidade da doença não foi demonstrado um benefício claro comparativamente à monoterapia de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroides inalados, continuam a ser terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Brisomax não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de Brisomax Inalador 25 microgramas/50 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave.

População pediátrica

Crianças de idade igual ou superior a 4 anos:

Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

A dose máxima de propionato de fluticasona fornecida por Brisomax Inalador, aprovada nas crianças, é de 100 microgramas duas vezes/dia.

A segurança e eficácia de Brisomax Inalador em crianças com idade inferior a 4 anos não foi estabelecida (ver Secção 5.1).

Crianças <12 anos poderão ter dificuldade em sincronizar a atuação do aerossol com a inspiração.

Recomenda-se utilizar uma câmara expansora com Brisomax Inalador em doentes que tenham, ou sejam suscetíveis de ter dificuldade em coordenar a atuação com a inspiração. Um estudo clínico recente mostrou

que os doentes pediátricos que usaram câmara expansora atingiram uma exposição similar à dos adultos que não usaram câmara expansora e à dos doentes pediátricos que usaram Diskus, confirmando que a câmara expansora compensa a fraca técnica de inalação (ver secção 5.2).

Pode utilizar-se a câmara expansora Volumatic (dependendo das recomendações nacionais). Os doentes devem ser instruídos sobre a correta utilização e os cuidados a ter com o seu inalador e câmara expansora e a sua técnica de inalação avaliada de modo a assegurar uma deposição ótima do medicamento nos pulmões. Uma vez que a troca entre câmaras expansoras pode resultar numa alteração da dose depositada nos pulmões, os doentes devem continuar a utilizar o mesmo tipo de câmara expansora (ver secção 4.4).

Após introdução ou alteração de uma câmara expansora deverá sempre reajustar a dose à dose mínima efetiva.

Grupos especiais de doentes:

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Brisomax em doentes com compromisso hepático.

Instruções para utilização:

Os doentes devem ser instruídos sobre a correta utilização do inalador (ver Folheto Informativo). Durante a inalação o doente deverá, preferencialmente, encontrar-se sentado ou de pé, na medida em que o inalador foi concebido para ser utilizado numa posição vertical.

Testar o inalador:

Antes de se usar o inalador pela primeira vez, deve-se retirar a tampa do aplicador bucal, pressionando ligeiramente a tampa dos lados, agitar bem o inalador, segurar o inalador entre os dedos colocando o seu polegar sob a base, abaixo do aplicador bucal e libertar doses no ar até que o contador marque 120, para se certificar do seu funcionamento. O inalador deve ser agitado imediatamente antes da libertação de cada dose. Se o inalador não tiver sido usado durante uma semana ou mais a tampa do aplicador bucal deve ser removida, o inalador deve ser bem agitado e devem libertar-se duas doses no ar. Cada vez que o inalador é ativado, a numeração no contador decresce uma unidade.

Utilização do inalador

1. O doente deve remover a tampa do aplicador bucal pressionando ligeiramente a tampa dos lados.
2. O doente deve verificar interna e externamente o inalador, incluindo o aplicador bucal, quanto à existência de corpos estranhos soltos.
3. O doente deve agitar bem o inalador para assegurar que qualquer corpo estranho solto é removido e que o conteúdo do inalador é bem misturado.
4. O doente deve segurar o inalador em posição vertical entre os dedos com o polegar sob a base, abaixo do aplicador bucal.
5. O doente deve expirar tão profundamente quanto possível e colocar o aplicador bucal na boca, entre os dentes, cerrando seguidamente os lábios à sua volta, sem morder.
6. Exatamente quando inicia a inspiração pela boca deve premir firmemente o topo do inalador para libertar Brisomax, enquanto ainda inspira calma e profundamente.
7. Enquanto contém a respiração, retirar o inalador da boca e deixar de fazer pressão no topo do inalador. Continuar a conter a respiração até ser confortavelmente possível.
8. Para efetuar uma segunda inalação, o doente deve manter o inalador na vertical e aguardar cerca de 30 segundos antes de repetir as fases 3 a 7.
9. O doente deve recolocar imediatamente a tampa do aplicador bucal na orientação correta, pressionando firmemente e encaixando a tampa na posição. Não é necessário força excessiva na colocação da tampa, ouvindo-se um estalido quando na posição correta.

IMPORTANTE

O doente não deve apressar as fases 5, 6 e 7. É importante que comece a inspirar tão lentamente quanto possível quando se inicia a descarga do inalador. Deve praticar-se em frente ao espelho nas primeiras

vezes. Se se verificar que sai spray no topo do inalador ou nos lados da boca deve repetir-se de novo a partir da fase 3.

De forma a minimizar o risco de candidíase orofaríngea e rouquidão, os doentes devem enxaguar a boca com água e/ou lavar os seus dentes após cada dose do medicamento.

Quando o contador marcar 020, deve considerar-se a substituição do inalador. O contador pára ao atingir 000, quando todas as doses recomendadas tiverem sido utilizadas. Quando o contador atingir 000, deve proceder-se à sua substituição.

O doente nunca deverá tentar alterar os números marcados no contador nem destacar o contador do recipiente metálico. Não é possível reiniciar-se o contador, o qual é inseparável do recipiente metálico.

Limpeza (também detalhada no Folheto Informativo):

O inalador deverá ser limpo pelo menos uma vez por semana.

1. Remover a tampa do aplicador bucal.
2. Não retirar o recipiente metálico do atuador de plástico.
3. Limpar o aplicador bucal interna e externamente e o atuador de plástico com um pano seco ou um lenço.
4. Tapar o aplicador bucal, colocando a tampa na orientação correta. Não é necessário força excessiva na colocação da tampa, ouvindo-se um estalido quando na posição correta.

NÃO INTRODUIZIR O RECIPIENTE METÁLICO NA ÁGUA.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Brisomax Inalador não deve ser utilizado no tratamento dos sintomas agudos da asma, situação que requer um broncodilatador de ação rápida e curta duração. Os doentes deverão ser aconselhados a ter sempre disponível o seu inalador para alívio no caso de uma crise aguda de asma.

Os doentes não devem iniciar Brisomax Inalador durante uma exacerbação, ou se têm um agravamento significativo ou uma deterioração aguda da asma.

Podem ocorrer acontecimentos adversos graves relacionados com a asma e exacerbações durante o tratamento com Brisomax Inalador. Deverá pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma se mantiverem descontrolados ou piorarem após iniciação de Brisomax Inalador.

O aumento da necessidade de utilização de medicação de alívio (broncodilatadores de curta duração de ação), ou a diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da doença pelo que os doentes deverão ser reavaliados por um médico.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma representa um potencial risco de vida, pelo que o doente deve ser observado pelo médico com urgência. Nestas situações deve considerar-se o aumento da dose de corticosteroides.

Assim que os sintomas da asma estejam controlados, poderá considerar-se reduzir gradualmente a dose de Brisomax Inalador. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz de Brisomax Inalador (ver secção 4.2).

O tratamento com Brisomax não deve ser interrompido bruscamente devido ao risco de exacerbação. A terapêutica deverá ser ajustada à dose mais baixa sob supervisão médica..

Tal como com toda a medicação inalada que contenha corticosteroides, Brisomax deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e em caso de infeções fúngicas, víricas ou outras infeções das vias respiratórias. O tratamento apropriado deve ser imediatamente instituído se indicado.

Raramente, quando em doses terapêuticas elevadas, Brisomax pode provocar arritmias cardíacas como por exemplo taquicardia supraventricular, extra-sístoles e fibrilhação auricular e uma diminuição ligeira e transitória do potássio sérico. Brisomax deve ser utilizado com precaução em doentes com problemas cardiovasculares graves, ou arritmias cardíacas e em doentes com diabetes mellitus, tirotoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio.

Foram notificados casos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glucose (ver secção 4.8), pelo que se deve ter em consideração quando se prescreve este medicamento a doentes com história de diabetes mellitus.

Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após administração. O broncospasmo paradoxal responde a um broncodilatador de ação rápida e deve ser tratado de imediato. Brisomax Inalador deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Foram notificados efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas β_2 , tais como tremor, palpitações e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular.

Podem ocorrer efeitos sistémicos com os corticosteroides inalatórios, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão da função suprarrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças) (para informação sobre os efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados em crianças e adolescentes, ver abaixo o subtítulo População pediátrica). É por isso importante que o doente seja observado regularmente e que a dose de corticosteroide inalado seja ajustada à dose mínima permitindo manter um controlo efetivo da asma.

O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Foram descritos casos muito raros de depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda com doses de propionato de fluticasona entre 500 e menos de 1000 microgramas. As situações que podem, potencialmente, desencadear uma crise adrenérgica aguda incluem trauma, cirurgia, infeção ou redução rápida da dose. Os sintomas apresentados são geralmente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, fadiga, cefaleias, náuseas, vômitos, hipotensão, diminuição do nível de consciência, hipoglicemia e convulsões. Deverá considerar-se a administração adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de stresse ou cirurgia eletiva.

A absorção sistémica de salmeterol e propionato de fluticasona ocorre principalmente através dos pulmões. Uma vez que a utilização de uma câmara expansora em associação com um inalador de dose calibrada pode aumentar a deposição do medicamento nos pulmões, deve ter-se em conta que este aumento pode potencialmente originar um aumento do risco de ocorrência de reações adversas a nível sistémico.

Os benefícios da terapêutica com propionato de fluticasona inalado deverão minimizar a necessidade de esteroides orais, no entanto, os doentes transferidos da terapêutica com esteroides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal, durante um período de tempo considerável. Por esse motivo, estes doentes devem ser tratados com precaução especial e a função adrenocortical deve ser monitorizada regularmente. Os doentes que necessitaram anteriormente de doses elevadas de terapêutica corticosteroide de emergência também poderão estar em risco. A possibilidade de diminuição residual deve sempre ser considerada em situações de emergência ou eletivas, passíveis de produzirem stresse, devendo ser considerado o tratamento corticosteroide apropriado. O grau de depressão suprarrenal poderá requerer o conselho de um médico especialista antes de procedimentos eletivos.

O ritonavir pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Assim, a utilização concomitante deve ser evitada, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco de ocorrência dos efeitos indesejáveis sistêmicos característicos dos corticosteroides. Existe também um risco acrescido de efeitos indesejáveis sistêmicos quando se associa o propionato de fluticasona a outros inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Houve um aumento das notificações de infeções do trato respiratório inferior (particularmente pneumonia e bronquite) num estudo com duração de 3 anos em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) a receberem salmeterol e propionato de fluticasona na forma de associação de dose fixa administrada via Diskus/Accuhaler comparativamente a placebo (ver secção 4.8). Num estudo de 3 anos sobre a DPOC, doentes idosos, doentes com um índice de massa corporal baixo ($< 25\text{kg/m}^2$) e doentes com doença muito grave ($\text{VEMs} < 30\%$) apresentavam o maior risco de desenvolver pneumonia independentemente do tratamento. O médico deverá estar atento quanto ao possível desenvolvimento de pneumonia e de outras infeções do trato respiratório inferior em doentes com DPOC, uma vez que as características clínicas destas infeções e as exacerbações se sobrepõem frequentemente. Se um doente com DPOC grave desenvolveu pneumonia o tratamento com Brisomax deverá ser reavaliado. A segurança e eficácia de Brisomax Inalador não foram estabelecidas em doentes com DPOC e, por isso, Brisomax Inalador não é indicado para utilização no tratamento de doentes com DPOC.

O uso concomitante de cetozazol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistêmicos (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações). O tratamento concomitante com cetozazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4 deve por isso ser evitado, a menos que o benefício seja superior ao potencial aumento do risco de efeitos secundários sistêmicos do tratamento com salmeterol (ver secção 4.5).

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos.

População pediátrica:

Crianças e adolescentes < 16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (≥ 1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. Poderão ocorrer efeitos sistêmicos, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão da função suprarrenal, crise adrenal aguda, atraso do crescimento em crianças e adolescentes e mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade. Deve considerar-se referenciar a criança ou adolescente para um especialista em doenças respiratórias pediátricas.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteroides inalados. A dose de corticosteroide inalado deve ser reduzida à dose mínima que permite manter um controlo eficaz da asma.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os bloqueadores β adrenérgicos podem reduzir ou antagonizar o efeito do salmeterol. Devem evitar-se os bloqueadores beta, seletivos e não seletivos em doentes asmáticos, a não ser que haja razões de força maior para a sua utilização. Da terapêutica com agonistas β_2 pode resultar hipocaliemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução especial na asma grave aguda uma vez que este efeito pode ser potenciado pelo tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides e diuréticos.

A administração concomitante de outros fármacos β adrenérgicos poderá ter um potencial efeito aditivo.

Propionato de fluticasona

Em circunstâncias normais, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona obtidas após inalação são baixas, devido ao marcado efeito de primeira passagem e elevada depuração sistêmica mediada pelo citocromo CYP3A4 no intestino e no fígado. Assim, é pouco provável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Num estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis com propionato de fluticasona intranasal, o ritonavir (um inibidor muito potente do citocromo CYP3A4) 100 mg duas vezes/dia, aumentou várias centenas de vezes as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, provocando uma redução marcada das concentrações séricas de cortisol. Não existe informação acerca desta interação para o propionato de fluticasona inalado, mas é esperado um acentuado aumento dos níveis plasmáticos de propionato de fluticasona. A associação deve ser evitada, a menos que o benefício ultrapasse o risco aumentado para efeitos indesejáveis sistêmicos característicos dos corticosteroides.

Num pequeno estudo realizado em voluntários saudáveis, o cetoconazol, um inibidor ligeiramente menos potente do CYP3A, aumentou a exposição do propionato de fluticasona em 150%, após uma única inalação. Isto resultou numa maior redução do cortisol plasmático, comparativamente ao propionato de fluticasona isolado. Também é expectável que o tratamento concomitante com outros inibidores potentes do CYP3A, tais como o itraconazol e medicamentos que contêm cobicistato, e inibidores moderados do CYP3A, tais como a eritromicina, aumente a exposição sistêmica do propionato de fluticasona e o risco de efeitos indesejáveis sistêmicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistêmicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a estes efeitos.

Salmeterol

Inibidores potentes do CYP3A4

A administração concomitante de cetoconazol (400 mg, via oral uma vez por dia) e de salmeterol (50 microgramas inalado duas vezes por dia) em 15 indivíduos saudáveis, durante 7 dias, resultou num aumento significativo da exposição plasmática ao salmeterol (1,4 vezes na C_{max} e 15 vezes na AUC). Isto pode levar ao aumento da incidência de outros efeitos sistêmicos do tratamento com salmeterol (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações) comparativamente à monoterapia com salmeterol ou com cetoconazol (ver secção 4.4).

Não foram observados efeitos clínicos significativos na pressão arterial, frequência cardíaca, glicemia e níveis de potássio no sangue. A administração concomitante de cetoconazol não aumentou o tempo de semi-vida de eliminação do salmeterol nem aumentou a acumulação de salmeterol em doses repetidas. A administração concomitante de cetoconazol deve ser evitada, a não ser que os benefícios sejam superiores ao potencial aumento do risco de efeitos secundários sistêmicos do tratamento com salmeterol. É possível que exista um risco de interação similar com outros inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inibidores moderados do CYP3A4

A administração concomitante de eritromicina (500 mg via oral três vezes por dia) e de salmeterol (50 microgramas inalado duas vezes por dia), em 15 indivíduos saudáveis durante 6 dias, resultou num pequeno, mas não estatisticamente significativo, aumento da exposição ao salmeterol (1,4 vezes C_{max} e 1,2 vezes AUC). A administração concomitante com eritromicina não foi associada a nenhum efeito adverso grave.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade:

Não existem dados em seres humanos. No entanto, nos estudos em animais o salmeterol e o propionato de fluticasona não mostraram efeitos na fertilidade.

Gravidez:

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 300 a 1000 grávidas expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com Brisomax. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração de agonistas dos receptores β_2 adrenérgicos e glucocorticoides (ver secção 5.3).

A administração de Brisomax durante a gravidez deve ser apenas considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

No tratamento da mulher grávida deve ser utilizada a menor dose eficaz de propionato de fluticasona, necessária para manter o controlo adequado da asma.

Amamentação:

Desconhece-se se o salmeterol ou o propionato de fluticasona/metabolitos são excretados no leite humano.

Estudos revelaram que o salmeterol e o propionato de fluticasona, e os seus metabolitos, são excretados no leite de ratos a amamentar.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção da terapêutica com Brisomax tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Brisomax Inalador tem pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Como Brisomax contém salmeterol e propionato de fluticasona, poderão esperar-se o tipo e gravidade das reações adversas associadas a cada uma das substâncias. Não há incidência de efeitos adversos adicionais após administração concomitante das duas substâncias.

Descrevem-se seguidamente os acontecimentos adversos que foram associados ao salmeterol/propionato de fluticasona classificados por sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As frequências foram retiradas de dados dos ensaios clínicos. A incidência com placebo não foi tida em conta.

Sistema de órgãos	Acontecimento adverso	Frequência
Infeções e infestações	Candidíase da boca e garganta	Frequentes
	Pneumonia	Frequentes 1,3
	Bronquite	Frequentes 1,3
	Candidíase esofágica	Raros
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações:	
	Reações de hipersensibilidade cutânea	Pouco frequentes
	Angiedema (principalmente edema facial e edema orofaríngeo),	Raros
	Sintomas respiratórios (dispneia)	Pouco frequentes
	Sintomas respiratórios (brôncoespasmo)	Raros

	Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	Raros
Doenças endócrinas	Síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	Raros ⁴
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hiperglicemia	Frequentes ³ Pouco frequentes ⁴
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade Alterações do sono Alterações comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças) Depressão, agressividade (predominantemente em crianças)	Pouco frequentes Pouco frequentes Raros Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias Tremor	Muito frequentes ¹ Pouco frequentes
Afeções Oculares	Cataratas Glaucoma Visão turva	Pouco frequentes Raros ⁴ Desconhecido ⁴
Cardiopatias	Palpitações Taquicardia Arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extra-sístoles). Fibrilhação auricular Angina de peito	Pouco frequentes Pouco frequentes Raros Pouco frequentes Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite Irritação da garganta Rouquidão/disfonia Sinusite Broncospasmo paradoxal	Muito frequentes ^{2,3} Frequentes Frequentes Frequentes ^{1,3} Raros ⁴
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Contusões	Frequentes ^{1,3}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares Fraturas traumáticas	Frequentes Frequentes ^{1,3}

	Artralgia	Frequentes
	Mialgia	Frequentes

1. Notificados com frequência com placebo.
2. Notificados com muita frequência com placebo.
3. Notificados ao longo de 3 anos num estudo da DPOC.
4. Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Foram notificados os efeitos secundários farmacológicos da terapêutica com agonistas β_2 , tais como tremor, palpitações e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular.

Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após administração. O broncospasmo paradoxal, responde a um broncodilatador de ação rápida e deve ser tratado de imediato. Brisomax Inalador deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Devido ao componente propionato de fluticasona, em alguns doentes poderá ocorrer rouquidão e candidíase da boca e garganta e, raramente, do esófago. Poderá obter-se alívio da rouquidão e da incidência de candidíase da boca e garganta enxaguando a boca com água e/ou lavando os dentes após a utilização do medicamento. A candidíase sintomática da boca e garganta pode ser tratada com terapêutica antifúngica tópica, continuando o tratamento com Brisomax Inalador.

População pediátrica

Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes (ver secção 4.4.). As crianças podem também evidenciar ansiedade, alterações do sono e alterações comportamentais, incluindo hiperatividade e irritabilidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativos à sobredosagem com Brisomax nos ensaios clínicos, no entanto, apresenta-se seguidamente informação sobre a sobredosagem com ambos os fármacos:

Os sinais e sintomas da sobredosagem com salmeterol são tonturas, aumentos da pressão arterial sistólica, tremor, cefaleias e taquicardia. Caso seja necessário interromper a terapêutica com Brisomax devido a sobredosagem do componente agonista β , deve ser considerada a terapêutica esteroide de substituição adequada. Poderá, também, ocorrer hipocalcemia e por isso os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados. Deve ser considerada a reposição de potássio.

Aguda: A inalação aguda de doses de propionato de fluticasona superiores às recomendadas pode conduzir a supressão temporária da função suprarrenal. Não são necessárias medidas de emergência, pois a função suprarrenal recupera em alguns dias, como pode ser verificado pelo doseamento do cortisol plasmático.

Sobredosagem crónica com propionato de fluticasona inalado: a reserva suprarrenal deve ser monitorizada e pode ser necessário o tratamento com um corticosteroide sistémico. Quando estabilizado, o tratamento deve continuar com um corticosteroide inalado na dose recomendada. Ver secção 4.4.: risco de supressão suprarrenal. Em caso de sobredosagem aguda com propionato de fluticasona, pode continuar-se o tratamento com Brisomax a uma dosagem apropriada para o controlo dos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1- Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta,

Código ATC: R03A K06

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos:

Brisomax contém salmeterol e propionato de fluticasona, os quais têm diferentes modos de ação.

Descreve-se seguidamente o mecanismo de ação de ambos os fármacos.

Salmeterol:

O salmeterol é um agonista seletivo dos recetores β_2 adrenérgicos, de longa duração de ação (12 horas), com uma longa cadeia lateral que se liga ao exo-sítio do recetor.

O salmeterol produz uma broncodilatação de duração superior, durante pelo menos 12 horas, comparativamente às doses recomendadas dos agonistas β_2 convencionais de curta duração de ação.

Propionato de fluticasona:

O propionato de fluticasona administrado por inalação nas doses recomendadas, tem ação anti-inflamatória glucocorticoide nos pulmões, reduzindo os sintomas e as exacerbações da asma, com menos efeitos adversos do que quando os corticosteroides são administrados por via sistémica.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio clínico com Brisomax na asma

Um ensaio clínico de 12 meses (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), em 3416 doentes adultos e adolescentes com asma persistente, comparou a eficácia e segurança de Brisomax versus corticosteroide inalado (propionato de fluticasona) em monoterapia para determinar se eram atingidos os objetivos de controlo da asma. O tratamento foi ajustado de 12 em 12 semanas até se atingir o "controlo total" ou atingir-se a dose mais elevada do fármaco em estudo. O GOAL demonstrou que mais doentes a serem tratados com Brisomax atingiram o controlo da asma, comparativamente aos doentes tratados com corticosteroide inalado (CI) em monoterapia, e este controlo foi conseguido com uma dose mais baixa de corticosteroide.

O "bom controlo" da asma foi alcançado mais rapidamente com Brisomax do que com o corticosteroide inalado em monoterapia. O tempo de tratamento para que 50% dos indivíduos atingisse uma primeira semana bem controlada foi de 16 dias para Brisomax, em comparação com 37 dias para o grupo em

monoterapia com corticosteroide inalado. No subgrupo dos asmáticos sem tratamento prévio com esteroides, o tempo de tratamento para atingir uma semana bem controlada foi de 16 dias com Brisomax, em comparação com 23 dias com monoterapia com corticosteroide inalado.

Os resultados globais do estudo demonstraram:

Percentagem de doentes que alcançaram um “Bom Controlo”* (BC) e “Controlo Total” ** (CT) da asma durante 12 meses				
Tratamento pré-estudo	Salmeterol / Propionato de fluticasona		Propionato de fluticasona	
	BC	CT	BC	CT
Sem CI (apenas agonista beta de curta ação)	78%	50%	70%	40%
Dose baixa de CI (≤ 500 microgramas DPB ou equivalente / dia)	75%	44%	60%	28%
Dose média de CI (>500 -1000 microgramas DPB ou equivalente / dia)	62%	29%	47%	16%
Resultados combinados dos 3 níveis de tratamento	71%	41%	59%	28%

* “Bom controlo” da asma 2 ou menos dias com pontuação de sintoma superior a 1 (pontuação de sintoma 1 definido como "sintomas por um curto período de tempo durante o dia"), uso de agonistas beta de curta ação em 2 ou menos dias e 4 ou menos ocasiões/semana, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos, não ocorrência de exacerbações nem de efeitos secundários que requeressem alteração da terapêutica.

** “Controlo Total” da asma; ausência de sintomas, sem utilização de agonistas beta de curta ação, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos, não ocorrência de exacerbações nem de efeitos secundários que requeressem alteração da terapêutica. DPB- dipropionato de beclometasona

Os resultados deste estudo sugerem que Brisomax 50/100 microgramas, duas vezes por dia, pode ser considerado como terapêutica inicial de manutenção em doentes com asma moderada persistente, para quem um rápido controlo da asma é essencial (ver secção 4.2).

Um estudo com dupla ocultação, aleatorizado, realizado em 318 doentes com asma persistente, com idade igual ou superior a 18 anos, em grupos paralelos, avaliou a segurança e tolerabilidade da administração de duas inalações de Brisomax, duas vezes por dia (dose dupla), durante duas semanas. O estudo demonstrou que a duplicação das inalações de cada dosagem de Brisomax, durante até 14 dias, resultou num pequeno aumento dos acontecimentos adversos relacionados com os agonistas β (tremor: 1 doente [1%] vs 0; palpitações: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]; câibras musculares: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]) e uma incidência similar dos acontecimentos adversos relacionados com os corticosteroides inalados (ex.: candidíase oral: 6 [6%] vs 16 [8%], rouquidão: 2 [2%] vs 4 [2%]) comparativamente a uma inalação duas vezes por dia. O pequeno aumento dos acontecimentos adversos relacionados com os agonistas β deve ser tido em conta se a duplicação da dose de Brisomax for considerada pelo médico, em doentes adultos que necessitam de terapêutica adicional a curto prazo (até 14 dias) com corticosteroides inalados.

Asma

Estudo Multicêntrico de Investigação do Salmeterol na Asma (SMART)

O Estudo Multicêntrico de Investigação do Salmeterol na Asma (SMART) foi um estudo de 28 semanas, realizado nos EUA, que avaliou a segurança do salmeterol em comparação com o placebo adicionado à terapêutica habitual em indivíduos adultos e adolescentes. Apesar de não existirem diferenças significativas no endpoint primário do número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e acontecimentos que colocaram a vida em risco relacionados com problemas respiratórios, o estudo

demonstrou um aumento significativo nas mortes relacionadas com asma em doentes a receber salmeterol (13 mortes de um total de 13.176 doentes tratados com salmeterol versus 3 mortes de um total de 13.179 doentes em placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto da utilização concomitante de corticosteroides inalados, e apenas 47% dos indivíduos notificaram a utilização de CI na linha de base.

Segurança e eficácia de salmeterol-PF vs PF em monoterapia na asma

Foram realizados dois estudos multicêntricos de 26 semanas para comparar a segurança e a eficácia de salmeterol-PF vs PF em monoterapia, um em indivíduos adultos e adolescentes (ensaio AUSTRI) e o outro em indivíduos pediátricos com 4-11 anos de idade (ensaio VESTRI). Para ambos os estudos, os indivíduos incluídos tinham asma persistente moderada a grave com história de hospitalização relacionada com a asma ou exacerbação da asma no ano anterior. O objetivo primário de cada estudo foi determinar se a adição de um LABA à terapêutica com CI (salmeterol-PF) era não-inferior ao CI (PF) em monoterapia, em termos de risco de acontecimentos graves relacionados com a asma (hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia destes estudos foi avaliar se CI/LABA (salmeterol-PF) era superior à terapêutica com CI (PF) em monoterapia em termos de exacerbação da asma grave (definida como deterioração da asma que requer utilização de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou internamento hospitalar ou ida ao serviço de urgência devido a asma para a qual foram necessários corticosteroides sistémicos).

Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram aleatorizados e receberam tratamento nos ensaios AUSTRI e VESTRI, respetivamente. Para o objetivo primário de segurança, foi obtida não-inferioridade para ambos os ensaios (ver Tabela abaixo).

Acontecimentos Graves Relacionados com a Asma nos Ensaios AUSTRI e VESTRI de 26 Semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Objetivo composto (Hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Razão de risco Salmeterol-PF/PF (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização relacionada com a asma	34	33	27	21
Intubação endotraqueal	0	2	0	0

^a Se a estimativa IC 95% superior resultante para o risco relativo for inferior a 2,0, então foi concluída a não-inferioridade.

^b Se a estimativa IC 95% superior resultante para o risco relativo for inferior a 2,675, então foi concluída a não-inferioridade.

Para o objetivo secundário de eficácia, foi observada nos dois estudos a redução do tempo para a primeira exacerbação de asma para salmeterol-PF relativamente ao PF, no entanto apenas no AUSTRI se atingiu significância estatística:

	AUSTRI	VESTRI
--	--------	--------

	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Número de indivíduos com uma exacerbação de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Razão de risco Salmeterol-FP/FP (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Medicamentos que contêm propionato de fluticasona utilizados no tratamento da asma durante a gravidez

Foi realizado um estudo de coorte, epidemiológico, retrospectivo, e observacional que utilizou registos de saúde eletrónicos do Reino Unido para avaliar o risco de MCMs após a exposição no primeiro trimestre ao PF em monoterapia e a salmeterol-PF inalados relativamente aos CIs que não contêm PF. Não foi incluído nenhum comparador placebo neste estudo.

Dentro do coorte de asma com 5362 gravidezes expostas a CIs no primeiro trimestre, foram identificadas 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) foram expostas a PF ou salmeterol-PF, das quais foram identificadas 42 MCMs diagnosticadas. A razão de probabilidade ajustada para MCMs diagnosticadas ao ano 1 foi de 1,1 (IC 95%: 0,5-2,3) para mulheres com asma moderada expostas a PF vs CI não-PF e 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) para mulheres com asma considerável a grave. Não foi identificada nenhuma diferença no risco de MCMs após a exposição no primeiro trimestre ao PF em monoterapia vs salmeterol-PF. Os riscos absolutos de MCM nos estádios de gravidade da asma variaram de 2,0 a 2,9 por 100 gravidezes expostas a PF, o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 gravidezes não expostas a terapêuticas para a asma na Base de Dados de Pesquisa de Prática Clínica (2,8 casos de MCM por 100 gravidezes).

População pediátrica

No estudo SAM101667, em 158 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos com asma sintomática, a combinação de salmeterol/propionato de fluticasona é igualmente eficaz a duplicar a dose de propionato de fluticasona no que diz respeito ao controlo dos sintomas e função pulmonar. Este estudo não foi desenhado para investigar o efeito nas exacerbações.

Num estudo que aleatorizou crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos [n=428], salmeterol/propionato de fluticasona DISKUS (50/100 microgramas, uma inalação duas vezes por dia) foi comparado com salmeterol/propionato de fluticasona MDI (25/50 microgramas, duas inalações duas vezes por dia) ao longo de um período de 12 semanas de tratamento. A alteração média ajustada desde a linha de base no fluxo expiratório máximo matinal médio ao longo das Semanas 1-12 foi de 37,7 l/min no grupo tratado com DISKUS e de 38,6 l/min no grupo tratado com MDI. Foram igualmente observadas melhorias em ambos os grupos de tratamento no que diz respeito à utilização de medicação de alívio e a dias e noites livres de sintomas.

Foi realizado um estudo multicêntrico, com dupla ocultação de 8 semanas para avaliar a segurança e eficácia de salmeterol-PF inalador de dose calibrada (25/50 microgramas, 1 ou 2 inalações duas vezes por dia) versus PF (50 microgramas, 1 ou 2 inalações duas vezes por dia) em monoterapia em doentes pediátricos Japoneses (6 meses a 4 anos de idade) com asma brônquica infantil. Noventa e nove por cento (148/150) e noventa e cinco por cento (142/150) dos doentes aleatorizados para receber salmeterol-PF ou PF em monoterapia, completaram o período de dupla ocultação do estudo, respetivamente. A segurança do tratamento a longo prazo com salmeterol-PF inalador de dose calibrada (25/50 microgramas, 1 ou 2 inalações duas vezes por dia) foi avaliada num período de extensão do tratamento de fase aberta de 16 semanas. Noventa e três por cento (268/288) completaram o período de extensão. O estudo foi incapaz de cumprir o endpoint de eficácia primário de alteração média desde a linha de base na pontuação total de sintomas de asma (período de dupla ocultação). Não foi demonstrada superioridade estatisticamente

significativa a favor de salmeterol-PF para PF (IC 95% [-2,47; 0,54], p=0,206). Não existem diferenças óbvias no perfil de segurança entre salmeterol-PF e PF em monoterapia (8 semanas de período de dupla ocultação); para além disso, não foram identificados novos sinais de segurança com a administração de salmeterol-PF no período de extensão de fase aberta de 16 semanas. Contudo, a informação sobre a eficácia e segurança de salmeterol-PF são insuficientes para estabelecer o balanço risco/benefício de salmeterol-PF em crianças com idade inferior a 4 anos de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando o salmeterol e o propionato de fluticasona foram administrados em associação por inalação, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando os fármacos foram administrados separadamente. Assim, para efeitos farmacocinéticos, cada um destes componentes pode ser considerado separadamente.

Salmeterol:

O salmeterol atua localmente no pulmão e, por conseguinte, os níveis plasmáticos não são indicativos dos efeitos terapêuticos. Além disso, a informação disponível sobre a farmacocinética do salmeterol é limitada devido à dificuldade técnica de doseamento do fármaco no plasma, resultante das baixas concentrações plasmáticas (aproximadamente iguais ou inferiores a 200 picogramas/ml) obtidas após inalação de doses terapêuticas.

Propionato de fluticasona:

A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de propionato de fluticasona inalado em indivíduos saudáveis varia aproximadamente entre 5-11% da dose nominal, dependendo do dispositivo de inalação utilizado. Em doentes com asma foi observado um menor grau de exposição sistémica ao propionato de fluticasona inalado.

A absorção sistémica ocorre principalmente através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada. O restante da dose inalada poderá ser deglutida, no entanto, a sua contribuição para a exposição sistémica é mínima devido à baixa solubilidade aquosa e metabolização pré-sistémica, resultando numa disponibilidade oral inferior a 1%. A exposição sistémica aumenta de forma linear com o aumento da dose inalada.

A farmacocinética do propionato de fluticasona caracteriza-se pela sua elevada depuração plasmática (1150ml/min), por um elevado volume de distribuição no estado estacionário (aproximadamente 300 l) e uma semi-vida terminal de, aproximadamente, 8 horas.

A ligação às proteínas plasmáticas é de 91 %.

O propionato de fluticasona é muito rapidamente eliminado da circulação sistémica. A principal via é a metabolização pela enzima CYP3A4 do citocromo P450, com formação de um metabolito inativo do ácido carboxílico. São também encontrados nas fezes outros metabolitos não identificados.

A depuração renal do propionato de fluticasona é desprezível. Menos de 5% da dose é excretada na urina, principalmente sob a forma de metabolitos. A maior parte da dose é excretada nas fezes sob a forma de metabolitos ou na forma inalterada.

População pediátrica

O efeito de 21 dias de tratamento com Brisomax Inalador 25/50 microgramas (2 inalações duas vezes por dia com ou sem câmara expansora) ou com Brisomax Diskus 50/100 microgramas (1 inalação duas vezes por dia) foi avaliado em 31 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos de idade com asma ligeira. A exposição sistémica ao propionato de fluticasona foi semelhante com Brisomax Inalador com câmara expansora (107 picogramas h/ml [IC 95%: 45,7; 252,2]) e Brisomax Diskus (138 picogramas h/ml [IC 95%: 69,3; 273,2]), mas inferior com Brisomax Inalador (24 picogramas h/ml [IC 95%: 9,6; 60,2]). A exposição sistémica ao salmeterol foi semelhante com Brisomax Inalador, Brisomax Inalador com câmara

expansora e Brisomax Diskus (126 picogramas h/ml [IC 95%: 70; 225], 103 picogramas h/ml [IC 95%: 54; 200] e 110 picogramas h/ml [IC 95%: 55; 219], respetivamente).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A única informação relevante para a utilização segura no ser humano, proveniente dos estudos no animal efetuados com salmeterol e com o propionato de fluticasona administrados em separado, consistiu na ocorrência de efeitos associados a ações farmacológicas excessivas.

Nos estudos de reprodução em animais, os glucocorticosteroides demonstraram induzir malformações (fenda palatina e malformações ao nível do esqueleto). No entanto, estes resultados experimentais no animal não parecem ser relevantes para o ser humano, nas doses recomendadas. Os estudos efetuados no animal com o xinafoato de salmeterol demonstraram toxicidade embriofetal somente a níveis de exposição elevados. Após administração concomitante no rato em doses associadas à indução de anomalias pelos glucocorticosteroides, observou-se um aumento na incidência de transposição da artéria umbilical e ossificação incompleta do osso occipital.

Numa grande variedade de espécies animais expostas diariamente por um período de dois anos, o propelente não-CFC, norflurano, mostrou não ter efeito tóxico quando administrado em concentrações muito elevadas de vapor, muito superiores àquelas a que os doentes estarão expostos. Nem o xinafoato de salmeterol nem o propionato de fluticasona demonstraram qualquer potencial genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Propelente: norflurano (HFA 134a).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C..

O recipiente metálico contém um líquido pressurizado. Não expor a temperaturas superiores a 50 °C, proteger da luz solar direta. Não perfurar ou queimar o recipiente metálico mesmo quando vazio.

Tal como com a maioria dos medicamentos para inalação contidos em recipientes metálicos pressurizados, o efeito terapêutico deste medicamento pode diminuir quando o recipiente metálico está frio.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A suspensão é acondicionada em recipiente metálico pressurizado de liga de alumínio de 8 ml, laqueado internamente e selado com válvula doseadora. O recipiente metálico é incorporado num atuador de plástico roxo com aplicador bucal atomizador e tampa protetora de poeiras. O recipiente metálico tem associado um contador que mostra o número de doses restantes do medicamento. O número é visível através de uma janela no verso do atuador de plástico. Cada recipiente metálico pressurizado cede 120 atuações.

Os inaladores estão acondicionados em cartonagem, contendo:

1 inalador x 120 atuações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo 3703782 - 1 inalador de 120 doses de suspensão pressurizada para inalação, 50 microgramas/dose + 25 microgramas/dose, recipiente pressurizado de alumínio
N.º de registo 3703881 - 1 inalador de 120 doses de suspensão pressurizada para inalação, 125 microgramas/dose + 25 microgramas/dose, recipiente pressurizado de alumínio
N.º de registo 3703980 - 1 inalador de 120 doses de suspensão pressurizada para inalação, 250 microgramas/dose + 25 microgramas/dose, recipiente pressurizado de alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO /RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de agosto de 2001
Data da última renovação: 17 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO