

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Brisomax Diskus 100 microgramas/dose+50 microgramas/dose pó para inalação em recipiente unidose  
Brisomax Diskus 250 microgramas/dose+50 microgramas/dose pó para inalação em recipiente unidose  
Brisomax Diskus 500 microgramas/dose+50 microgramas/dose pó para inalação em recipiente unidose

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 47 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 92, 231 ou 460 microgramas de propionato de fluticasona. Isto corresponde a um recipiente unidose de 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada dose administrada contém até 12,5 mg de lactose (na forma mono-hidratada)  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose.

Dispositivo de plástico moldado contendo uma fita de alumínio com 60 blisters dispostos regularmente.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Asma

Brisomax Diskus é indicado no tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista  $\beta_2$  de longa duração de ação e corticosteroide inalado):

-em doentes não controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista  $\beta_2$  de curta duração de ação inalado, quando necessário.

ou

-em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista  $\beta_2$  de longa duração de ação.

Nota: a dosagem de Brisomax Diskus 50 microgramas/100 microgramas não é adequada em adultos e crianças com asma grave.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Brisomax Diskus é indicado no tratamento sintomático de doentes com DPOC com VEMs < 60 % do previsto normal (pré-broncodilatador) e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos, apesar da terapêutica broncodilatadora regular.

#### 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 Diskus tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de Brisomax Diskus que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico.

Os doentes deverão receber a dosagem de Brisomax Diskus que contenha a dose de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. Caso o doente necessite de doses não referidas no esquema posológico recomendado, deverão ser prescritas as doses adequadas de agonista  $\beta_2$  e/ou corticosteroide.

Posologia recomendada:

Asma

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

-Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

ou

-Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 250 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

ou

-Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

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 tentar a monoterapia com corticosteroide inalado.

Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista beta-2 de longa duração de ação, a dose de Brisomax Diskus 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.

Poderá considerar-se utilizar Brisomax Diskus 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 uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 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 terapia inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroides inalados, continuam a ser terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Brisomax Diskus não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de Brisomax Diskus 50 microgramas/100 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:

Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

A dose máxima de propionato de fluticasona aprovada nas crianças e fornecida por Brisomax Diskus é de 100 microgramas duas vezes por dia.

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Brisomax Diskus em crianças com idade inferior a quatro anos.

## DPOC

Adultos:

Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

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 Diskus em doentes com compromisso hepático.

Utilização do Diskus:

O dispositivo abre-se e é carregado deslizando a alavanca. O aplicador bucal introduz-se na boca e cerram-se os lábios à sua volta. A dose pode então ser inalada e o dispositivo fechado.

### 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

Deterioração da doença

Brisomax Diskus 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 Diskus 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 Diskus. 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 Diskus.

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 Diskus. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz de Brisomax (ver secção 4.2).

Em doentes com DPOC com exacerbações, é geralmente indicado o tratamento com corticosteroides sistémicos, devendo os doentes ser instruídos a procurar assistência médica caso os sintomas piorem com Brisomax Diskus.

O tratamento com Brisomax Diskus não deve ser interrompido bruscamente em doentes com asma devido ao risco de exacerbação. A terapêutica deverá ser ajustada à dose mais baixa sob supervisão médica. Em doentes com DPOC, a cessação da terapêutica poderá estar também associada à descompensação sintomática pelo que deverá ser supervisionada por um médico.

Tal como com toda a medicação inalada que contenha corticosteroides, Brisomax Diskus 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.

#### Efeitos cardiovasculares

Raramente, quando em doses terapêuticas elevadas, Brisomax Diskus 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.

#### Hiperglicemia

Foram notificados casos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glucose (ver secção 4.8.), os quais devem ser tidos em consideração quando se prescreve este medicamento a doentes com história de diabetes mellitus.

#### Broncospasmo paradoxal

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 Diskus deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Foram notificados os efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas  $\beta_2$ , tais como tremor, palpitações e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular.

#### Excipientes

Brisomax contém até 12,5 miligramas/dose de lactose mono-hidratada. Esta quantidade não causa normalmente problemas nos doentes com intolerância à lactose. O excipiente lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, o que pode causar reações alérgicas.

#### Efeitos sistémicos dos corticosteroides

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 (particularmente 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 eficaz 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, infecção 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 sistêmicos durante períodos de stresse ou cirurgia eletiva.

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 necessitam 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.).

#### Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infecções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

#### Interações com inibidores potentes do CYP3A4

O uso concomitante de cetoconazol 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 cetoconazol 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

catarratas, 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 ( $\geq 1000$  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  $\beta$  adrenérgicos podem reduzir ou antagonizar o efeito do salmeterol. Devem evitar-se os bloqueadores beta, seletivos e não seletivos a não ser que haja razões de força maior para a sua utilização. Da terapêutica com agonistas  $\beta_2$  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  $\beta$  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 sistémica 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 sistémica 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<sub>max</sub> e 15 vezes na AUC). Isto pode levar ao aumento da incidência de outros efeitos sistémicos 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 sistémicos 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<sub>max</sub> 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 efeito 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 agonista dos recetores  $\beta_2$  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 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 Diskus tem pouca ou nenhuma influencia na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Como Brisomax Diskus 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 ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1.000$ ) 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.

Classe de Sistema de órgãos	Acontecimento adverso	Frequência
Infecções e infestações	Candidíase da boca e garganta	Frequentes
	Pneumonia (em doentes com DPOC)	Frequentes <sup>1,3,5</sup>
	Bronquite	Frequentes <sup>1,3</sup>
	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 (broncospasmo),	Raros
	Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	Raros
Doenças endócrinas	Síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, supressão da função suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	Raros <sup>4</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalemia	Frequentes <sup>3</sup>
	Hiperglicemia	Pouco frequentes <sup>4</sup>
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Pouco frequentes
	Alterações do sono	Pouco frequentes
	Alterações comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças)	Raros
	Depressão, agressividade (predominantemente em crianças).	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes <sup>1</sup>
	Tremor	Pouco frequentes
Afeções oculares	Cataratas	Pouco frequentes

	Glaucoma	Raros <sup>4</sup>
	Visão turva	Desconhecido <sup>4</sup>
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
	Taquicardia	Pouco frequentes
	Arritmias cardíacas (incluindo, taquicardia supraventricular e extra-sístoles).	Raros
	Fibrilhação auricular	Pouco frequentes
	Angina de peito	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite	Muito frequentes <sup>2,3</sup>
	Irritação da garganta	Frequentes
	Rouquidão/disfonia	Frequentes
	Sinusite	Frequentes <sup>1,3</sup>
	Broncospasmo paradoxal	Raros <sup>4</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Contusões	Frequentes <sup>1,3</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares	Frequentes
	Fraturas traumáticas	Frequentes <sup>1,3</sup>
	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.
5. Ver secção 5.1.

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

Foram notificados os efeitos secundários farmacológicos da terapêutica com agonistas  $\beta_2$ , 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 Diskus 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 Diskus.

#### População pediátrica

Os efeitos sistémicos possíveis incluem-se síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal e 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](mailto: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  $\beta$ , 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 ou crónica com propionato de fluticasona, pode continuar-se o tratamento com Brisomax Diskus, 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, 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  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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 clínicos com Brisomax Diskus 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 vs corticosteroide inalado (Propionato de fluticasona) em monoterapia para determinar se eram atingidos os objectivos 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 inalado ( $\leq$ 500 microgramas DPB ou equivalente / dia)	75%	44%	60%	28%
Dose média de CI inalado ( $>$ 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 Diskus 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 considerado 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 efeitos adversos relacionados com os agonistas beta (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 (exemplo: 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 efeitos adversos relacionados com os agonistas  $\beta$  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.

#### Ensaio Clínico com Brisomax na DPOC

O TORCH foi um estudo com a duração de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com Brisomax Diskus 50/500 microgramas duas vezes por dia, salmeterol Diskus 50 microgramas duas vezes por dia, propionato de fluticasona (PF) Diskus 500 microgramas duas vezes por dia, ou placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em doentes com DPOC. Doentes com DPOC, com um valor basal (pré-broncodilatador) de VEMs <60% do normal previsto normal, foram aleatorizados com medicação em dupla ocultação. Durante o estudo, foi permitido que os doentes utilizassem a sua terapêutica habitual para a DPOC com exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa duração de ação e corticosteroides sistémicos a longo prazo. O estado de sobrevivência aos 3 anos foi determinado para todos os doentes, independentemente da interrupção da medicação do estudo. O parâmetro de avaliação primário foi a redução da mortalidade por qualquer causa aos 3 anos para Brisomax vs Placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	Brisomax 50/500 N = 1533
<b>Mortalidade por qualquer causa aos 3 anos</b>				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Taxa de risco vs Placebo (CIs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521
Taxa de risco Brisomax 50/500 vs componentes (CIs) valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor p não significativo após o ajuste para 2 análises interinas da comparação da eficácia primária de uma análise log-rank segmentada por estado tabágico.

Houve uma tendência para a melhoria na sobrevivência dos indivíduos tratados com Brisomax comparativamente ao placebo durante três anos, contudo, não se atingiu um nível estatístico significativo  $p \leq 0,05$ .

A percentagem de doentes que morreram durante os 3 anos, devido a causas relacionadas com DPOC, foi de 6,0% para o placebo, 6,1% para o salmeterol, 6,9% para o PF e 4,7% para Brisomax.

A média de exacerbações moderadas a graves por ano foi significativamente reduzida com Brisomax em comparação com o tratamento com salmeterol, PF e com o placebo (taxa média de 0,85 no grupo Brisomax comparativamente a 0,97 no grupo salmeterol, 0,93 no grupo PF e 1,13 no grupo placebo). Isto traduz-se numa redução na taxa de exacerbações moderadas a graves de 25% (IC 95%: 19% a 31%;  $p < 0,001$ ) comparativamente ao placebo, 12% comparativamente ao salmeterol (IC 95%: 5% a 19%;  $p = 0,002$ ) e em 9% comparativamente ao PF (IC 95%: 1% a 16%;  $p = 0,024$ ). O Salmeterol e o PF reduziram significativamente as taxas de exacerbações, comparativamente ao placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%;  $p < 0,001$ ) e 18% (IC 95%: 11% a 24%;  $p < 0,001$ ) respetivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde, como avaliada pelo Questionário Respiratório de St George (SGRQ), foi aumentada por todos os tratamentos ativos em comparação com placebo. O aumento médio para Brisomax, durante 3 anos, comparativamente a placebo foi -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1;  $p < 0,001$ ), comparativamente ao salmeterol foi -2,2 unidades ( $p < 0,001$ ) e comparativamente ao PF foi -1,2 unidades ( $p = 0,017$ ). Uma diminuição de 4 unidades é considerada clinicamente relevante.

A probabilidade estimada para 3 anos de desenvolver pneumonia, notificada como um acontecimento adverso, foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para o PF e 19,6 para Brisomax (razão de risco para Brisomax vs placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01;  $p < 0,001$ ). Não houve aumento nas mortes relacionadas com pneumonia; as mortes ocorridas durante o tratamento, atribuídas como causa primária à pneumonia, foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF e 8 para Brisomax. Não houve diferença significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para PF e 6,3% para Brisomax; razão de risco para Brisomax vs placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72;  $p = 0,248$ ).

Ensaios clínicos controlados com placebo, durante 6 e 12 meses, demonstraram que o uso regular de Brisomax Diskus 50/500 microgramas melhora a função pulmonar e reduz a dificuldade em respirar e o uso de medicação de alívio.

Os estudos SCO40043 e SCO100250 foram aleatorizados, com dupla ocultação, em grupos paralelos, replicados, comparando o efeito de Brisomax 50/250 microgramas duas vezes por dia (dose não aprovada na União Europeia para o tratamento da DPOC) com 50 microgramas de salmeterol duas vezes por dia na taxa anual de exacerbações moderadas/graves em indivíduos com DPOC com VEMs inferior a 50% do previsto e história de exacerbações. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como o agravamento dos sintomas que requeressem tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou hospitalização do doente.

Os ensaios tiveram um período prévio à entrada de 4 semanas, durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 para padronizar a farmacoterapia da DPOC e estabilizar a doença antes da aleatorização para a medicação em estudo de ocultação durante 52 semanas. Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 (total indivíduos com intenção de tratar  $n = 776$ ) ou salmeterol (total indivíduos com intenção de tratar  $n = 778$ ). Antes da entrada no estudo, os indivíduos suspenderam o uso de medicação prévia para a DPOC exceto broncodilatadores de curta duração de ação. O uso concomitante de broncodilatadores inalados de longa duração de ação (agonista- $\beta_2$  e anticolinérgicos) associação de ipratrópio/salbutamol, agonistas  $\beta_2$  orais e preparações de teofilina não foi permitido durante o período de tratamento. Foram permitidos corticosteroides orais e antibióticos para o tratamento de exacerbações agudas de DPOC de acordo com as orientações específicas para o uso. Os indivíduos utilizaram salbutamol sempre que necessário, durante todo o estudo.

Os resultados dos dois estudos demonstraram que o tratamento com Brisomax 50/250 resultou numa taxa anual de exacerbações moderadas/graves de DPOC significativamente mais baixa comparativamente com salmeterol (SCO40043: 1,06 e 1,53 por indivíduo por ano, respetivamente, com taxa de 0,70, IC 95% :0,58 a 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 e 1,59 por indivíduo por ano, respetivamente com taxa de 0,70, IC 95% : 0,5,8 a 0,83,  $p < 0,001$ ). Os resultados da medição secundária de eficácia (tempo para a primeira exacerbação moderada/grave, taxa anual de exacerbações requerendo corticosteroides orais, e VEMs

matinal prévio à administração) foram significativamente favoráveis para Brisomax 50/250 microgramas duas vezes por dia relativamente ao salmeterol. Os perfis de acontecimentos adversos foram similares com exceção de uma maior incidência de pneumonias e efeitos locais conhecidos (candidíase e disfonía), no grupo de Brisomax 50/250 microgramas duas vezes por dia comparativamente ao salmeterol. Os acontecimentos relacionados com a pneumonia foram notificados em 55 (7%) dos indivíduos no grupo de Brisomax 50/250 microgramas duas vezes por dia e 25 (3%) no grupo de salmeterol. O aumento da incidência de notificação de pneumonia com Brisomax 50/250 microgramas duas vezes por dia parece ser similar à incidência notificada após o tratamento com Brisomax 50/500 microgramas duas vezes por dia no estudo TORCH.

#### 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) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	

Morte	0	0	0	0
Hospitalização relacionada com a asma	34	33	27	21
Intubação endotraqueal	0	2	0	0

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

<sup>b</sup> 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 estadios 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 de 12 semanas em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos [n=257] tratadas com salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 ou salmeterol 50 microgramas + propionato de fluticasona 100 microgramas ambos duas vezes ao dia, os dois braços de tratamento experienciaram um aumento de 14% na taxa do fluxo expiratório máximo assim como melhorias na pontuação de sintomas e

utilização de salbutamol de alívio. Não existiram diferenças entre os 2 braços de tratamento. Não existiram diferenças nos parâmetros de segurança entre os 2 braços de tratamento.

Num estudo de 12 semanas aleatorizado num estudo em grupos paralelos em crianças com idades compreendidas entre os 4 aos 11 anos [n=203] com asma persistente e que eram sintomáticas com terapêutica com corticosteroides inalados, a segurança foi o objetivo principal. As crianças receberam salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramas) ou apenas propionato de fluticasona (100 microgramas) duas vezes por dia. Duas crianças no grupo de salmeterol/propionato de fluticasona e 5 crianças no grupo de propionato de fluticasona interromperam devido ao agravamento da asma. Após 12 semanas nenhuma das crianças em ambos os grupos de tratamento teve excreção de cortisol urinário em 24 horas anormalmente baixa. Não existiram outras diferenças no perfil de segurança entre os grupos de tratamento.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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 a 11% da dose nominal, dependendo do dispositivo de inalação utilizado. Em doentes com asma ou DPOC 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 pelo 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

Numa análise farmacocinética populacional que utilizou dados de 9 ensaios clínicos controlados com dispositivos diferentes (Diskus, inalador de dose calibrada) que incluiu 350 doentes com asma com idades

compreendidas entre os 4 e os 77 anos (174 doentes dos 4 aos 11 anos de idade) foi observada uma exposição sistêmica superior ao propionato de fluticasona após tratamento com Brisomax Diskus 50/100 quando comparado ao propionato de fluticasona Diskus 100.

Taxa Geométrica Média [IC 90%] para a comparação entre salmeterol/propionato de fluticasona versus propionato de fluticasona Diskus nas populações Crianças e Adolescentes/Adultos

Tratamento (teste versus. ref)	População	AUC	Cmax
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus 50/100 propionato de fluticasona Diskus 100	Crianças (4–11 anos)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus 50/100 propionato de fluticasona Diskus 100	Adolescente/Adulto (≥12 anos)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

O efeito de 21 dias de tratamento com Brisomax Inalador 25/50 microgramas (2 inalações duas vezes por dia com ou sem uma câmara expansora) ou 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 com asma ligeira. A exposição sistêmica ao salmeterol foi idêntica para Brisomax Inalador, Brisomax Inalador com câmara expansora e para Brisomax Diskus (126 pg hr/ml [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/ml [IC 95%: 54, 200] e 110 pg hr/ml [IC 95%: 55, 219], respetivamente). A exposição sistêmica ao propionato de fluticasona foi idêntica para Brisomax Inalador com câmara expansora (107 pg hr/ml [IC 95%: 45,7, 252,2]) e Brisomax Diskus (138 pg hr/ml [IC 95%: 69,3, 273,2]), mas inferior para Brisomax Inalador (24 pg hr/ml [IC 95%: 9,6, 60,2]).

### 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 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 salmeterol demonstraram toxicidade embriofetal somente a níveis de exposição elevados. Após administração concomitante no rato em doses associadas à indução de anomalias pelos glucocorticoides, observou-se um aumento na incidência de transposição da artéria umbilical e ossificação incompleta do osso occipital. Nem o xinafoato de salmeterol nem o propionato de fluticasona demonstraram qualquer potencial genotóxico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Excipiente: Lactose mono-hidratada (contém proteínas do leite).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó para inalação está contido em blisters dispostos numa base moldada em PVC, coberta por folha laminada. A fita está contida num dispositivo de plástico moldado de cor roxa.

Os dispositivos de plástico são acondicionados em cartonagem, contendo:

ou 1 Diskus x 60 doses

ou 3 Diskus x 60 doses

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Diskus liberta o pó que é inalado até aos pulmões.

O mostrador de doses no Diskus indica quantas doses ainda contém.

Para instruções de utilização detalhadas ver Folheto Informativo.

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<sup>a</sup>, 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: 3601184 - 1 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose, 100 microgramas/dose +50 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

N.º de registo: 3601283 - 3 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose, 100 microgramas/dose +50 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

N.º de registo: 3601481 - 1 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose, 250 microgramas/dose +50 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

N.º de registo: 3601580 - 3 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose, 250 microgramas/dose +50 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

N.º de registo: 3601788 - 1 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose, 500 microgramas/dose +50 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

N.º de registo: 3601887 - 3 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose, 500 microgramas/dose +50 microgramas/dose, fita termossoldada em dispositivo Diskus

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

Data da primeira autorização: 06 de junho de 2001

Data da última renovação: 02 de dezembro de 2022

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

