

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brisomax Inalador 50 microgramas/dose + 25 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação
Brisomax Inalador 125 microgramas/dose + 25 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação
Brisomax Inalador 250 microgramas/dose + 25 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada atuação de Brisomax contém:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação.

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 beta-2 de longa duração de ação e corticosteroide inalado):

- em doentes não controlados adequadamente com corticosteroides inalados e quando necessário agonista beta-2 de curta duração de ação inalado;

ou

- em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista beta-2 de longa duração de ação.

4.2 Posologia e modo de administração

Brisomax Inalador destina-se apenas a utilização por inalação.

Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Brisomax Inalador deve 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 efetivo dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dose mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá, numa fase seguinte, tentar-se 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 pode ser ajustada 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 em adultos e crianças com asma grave. Os médicos deverão estar informados que, em doentes com asma, o propionato de fluticasona é tão eficaz como outros corticosteroides inalados com, aproximadamente, apenas metade da dose

diária, em microgramas. Por exemplo, 100 microgramas de propionato de fluticasona são aproximadamente equivalentes a 200 microgramas de dipropionato de beclometasona (contendo CFC) ou budesonida. 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.

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 ou a AeroChamber Plus (dependendo das recomendações nacionais). Os dados disponíveis que demonstram um aumento da exposição sistémica quando é utilizada a câmara expansora AeroChamber Plus comparativamente à câmara expansora Volumatic, são limitados (ver secção 4.4).

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 insuficiência renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Brisomax em doentes com insuficiência hepática.

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 retirar-se a tampa do aplicador bucal, pressionando ligeiramente a tampa dos lados, agitar bem o inalador, segurar o inalador entre os dedos colocando o 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, deve retirar-se a tampa do aplicador bucal, agitar bem o inalador e libertar 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 se inicia a inspiração pela boca deve premir-se firmemente o topo do inalador para libertar Brisomax, enquanto ainda inspira calma e profundamente.
7. Enquanto se 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 se repetirem 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 2.

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:

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 um estalido quando na posição correta.

NÃO INTRODUIZIR O RECIPIENTE METÁLICO NA ÁGUA.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou ao excipiente mencionado 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 medicamento 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 utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para o alívio dos sintomas indica 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 efetiva de Brisomax Inalador (ver secção 4.2).

O tratamento com Brisomax não deve ser interrompido bruscamente.

Tal como com toda a medicação inalada que contenha corticosteroides, Brisomax deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar.

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. Por esta razão, Brisomax deve ser utilizado com precaução em doentes com problemas cardiovasculares graves, arritmia cardíaca, 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 após administração. Brisomax Inalador deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituir-se terapêutica alternativa.

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). 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, 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 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. Dados de farmacocinética com dose única, demonstraram que a exposição sistémica ao salmeterol e ao propionato de fluticasona pode aumentar até duas vezes, quando a câmara expansora AeroChamber Plus é utilizada com Brisomax Inalador comparativamente à câmara expansora Volumatic.

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 ou os doentes que necessitaram anteriormente de doses elevadas de terapêutica corticosteroide de emergência poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal, durante um período de tempo considerável. 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 sistémicos característicos dos corticosteroides. Existe também um risco acrescido de efeitos indesejáveis sistémicos 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 Brisomax 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 (< 25kg/m²) e doentes com doença muito grave (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.

Dados de um grande ensaio clínico (o Estudo Multicêntrico de Investigação do Salmeterol na Asma, SMART) sugerem que os doentes Afro-Americanos tiveram um risco acrescido de efeitos respiratórios graves ou morte ao utilizarem salmeterol, comparativamente a placebo (ver secção 5.1). Não se sabe se este risco se deve à farmacogenética ou a outros fatores. Por esta razão, deve pedir-se aos doentes de descendência Africana ou Afro-Caraibenha para continuarem o tratamento mas para procurar aconselhamento médico se os sintomas da asma se mantiverem descontrolados ou piorarem enquanto utilizarem Brisomax.

O uso concomitante de cetoconazol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (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 sistémicos 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 sistémicos 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 sistémicos, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Os efeitos sistémicos 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.

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 efetivo da asma.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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.

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 sistémicos 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, aumente a exposição sistémica do propionato de fluticasona e o risco de efeitos indesejáveis sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos 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 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 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 de eritromicina não foi associada a nenhum efeito adverso grave.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade:

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

Gravidez:

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 grávidas expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com salmeterol e propionato de fluticasona. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração de agonistas 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 efetiva 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 descontinuação da amamentação ou a descontinuação 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

Não foram estudados os efeitos sobre a 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 ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), 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 Cushingóides, depressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	Raros ⁴
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Frequentes ³
	Hiperglicemia	Pouco frequentes ⁴
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 ¹
	Tremor	Pouco frequentes
Afeções Oculares	Cataratas	Pouco frequentes
	Glaucoma	Raros ⁴
	Visão turva	Desconhecido ⁴
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 ^{2,3}
	Irritação da garganta	Frequentes
	Rouquidão/disfonia	Frequentes
	Sinusite	Frequentes ^{1,3}
	Broncospasmo paradoxal	Raros ⁴
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Contusões	Frequentes ^{1,3}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares	Frequentes
	Fraturas traumáticas	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 seletivas

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.

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 gargarejando com água 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

Entre os efeitos sistémicos possíveis incluem-se síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão 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. Pedem-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/submissaooram>
(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 tremor, cefaleias e taquicardia. Os bloqueadores beta cardio-seletivos são o antídoto preferencial, devendo, no entanto, ser utilizados com precaução em doentes com história de broncoespasmo. 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, devendo 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: ver secção 4.4. A monitorização da reserva suprarrenal poderá ser necessária. Em caso de sobredosagem 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,

5.1.3.1- Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios.

Glucocorticoides, código ATC: R03A K06

Ensaio clínicos 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 vs 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, randomizado, 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 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 efeitos 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 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.

Estudo Multicêntrico de Investigação do Salmeterol na Asma (SMART)

O SMART foi um estudo com a duração de 28 semanas, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação e controlado com placebo em grupos paralelos, realizado nos Estados Unidos, no qual 13.176 doentes foram randomizados com salmeterol (50 microgramas duas vezes por dia) e 13.179 doentes com placebo, adicionalmente à sua terapêutica habitual para a asma. Os doentes entravam no estudo se tivessem asma, idade igual ou superior a 12 anos e se estivessem a utilizar medicação para a asma (mas não um agonista beta-2 de longa duração de ação). Embora não requerida, a utilização de corticosteroides inalados à entrada do estudo foi registada. O parâmetro de avaliação primário no SMART foi o número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e situações de risco de vida relacionadas com problemas respiratórios.

Resultados chave do SMART: parâmetro de avaliação primário

Grupo de doentes	Número de acontecimentos do parâmetro de avaliação primário / número de doentes		Risco Relativo (intervalo de confiança 95%)
	salmeterol	placebo	

Todos os doentes	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Doentes a utilizarem esteroides inalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Doentes que não utilizam esteroides inalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Doentes Afro-Americanos*	20/2.366*	5/2.319*	4,10 (1,54; 10,90)*

(*o Risco a negrito é estatisticamente significativo no intervalo de confiança de 95%.)

Resultados chave do SMART com utilização de esteroides inalados no início: parâmetros de avaliação secundários.

	Número de acontecimentos do parâmetro de avaliação secundário / número de doentes		Risco Relativo (intervalo de confiança 95%)
	salmeterol	placebo	
Mortes relacionadas com problemas respiratórios			
Doentes a utilizarem esteroides inalados	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Doentes que não utilizam esteroides inalados	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Número combinado de mortes ou situações de risco de vida relacionadas com asma			
Doentes a utilizarem esteroides inalados	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Doentes que não utilizam esteroides inalados**	21/7049**	9/7041**	2,39 (1,10; 5,22)**
Mortes relacionadas com asma			
Doentes a utilizarem esteroides inalados	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Doentes que não utilizam esteroides inalados	9/7049	0/7041	*

(* = não pôde ser calculado devido à ausência de acontecimentos no grupo placebo. **O risco a negrito é estatisticamente significativo num nível de confiança de 95%. Os parâmetros de avaliação secundários na tabela acima alcançaram significado estatístico em toda a população.) Os parâmetros de avaliação secundários do número combinado de todas as causas de morte ou situações de risco de vida, todas as causas de morte, ou todas as causas de hospitalização não atingiram significado estatístico em toda a população.

População pediátrica

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.

Mecanismo de ação:

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 exacerbações da asma, sem os efeitos adversos observados com os corticosteroides administrados por via sistémica.

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 entre 4 e 11 anos 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 Homem, proveniente dos estudos no animal efetuados com o xinafoato de 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 Homem, 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 glucocorticoides, 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Norflurano.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não congelar. Conservar ao abrigo da luz.

O recipiente contém líquido pressurizado. O recipiente não deve ser perfurado, partido ou queimado, mesmo quando aparentemente vazio.

Recolocar firmemente a tampa do aplicador bucal e encaixar na sua posição.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A suspensão é acondicionada em recipiente pressurizado de liga de alumínio de 8 ml, laqueado internamente e selado com válvula doseadora. O recipiente é incorporado num atuador de plástico 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 pressurizado cede 120 atuações.

Os inaladores estão acondicionados em cartongem, contendo:

1 inalador x 120 atuações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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: 30 de agosto de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO