

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brisovent Inalador 50 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose libertada contém 50 microgramas de propionato de fluticasona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação.

Suspensão branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento profilático da asma brônquica ligeira, moderada e grave.

Controlo profilático:

Adultos

Asma ligeira (valores de DEMI superiores a 80% dos valores basais previstos, com variabilidade inferior a 20%): doentes que requerem tratamento intermitente sintomático da asma com um broncodilatador, numa base regular diária.

Asma moderada (valores de DEMI 60-80% dos valores basais previstos com 20-30% de variabilidade): doentes com asma instável ou agravada, sob terapêutica profilática correntemente disponível ou apenas com broncodilatador.

Asma grave (valores de DEMI inferiores a 60% dos valores basais previstos com variabilidade superior a 30%): doentes com asma crónica grave e aqueles que dependem de corticosteroides sistémicos para um adequado controlo dos sintomas. Na introdução do propionato de fluticasona inalado, muitos destes doentes poderão conseguir reduzir significativamente ou eliminar a sua necessidade de corticosteroides orais.

Crianças:

Qualquer criança que necessite de tratamento profilático da asma, incluindo doentes não controlados com a terapêutica profilática disponível.

4.2 Posologia e modo de administração

Brisovent Inalador destina-se apenas a administração por via inalatória.

Os doentes devem estar informados da natureza profilática da terapêutica com propionato de fluticasona inalado e da necessidade de administração regular, mesmo quando assintomáticos. O início do efeito terapêutico ocorre em 4 a 7 dias, embora possa haver algum benefício aparente 24 horas após início da terapêutica em doentes sem terapêutica prévia com corticosteroides inalados.

Se os doentes verificarem que o alívio com o broncodilatador de curta duração de ação se torna menos eficaz ou que necessitam de mais inalações do que o normal, devem consultar o médico.

Cada dose prescrita deverá ser administrada, no mínimo, por 2 inalações.

Doentes com dificuldade na coordenação do inalador de dose calibrada, poderão utilizar uma câmara expansora.

Adultos e adolescentes com idade superior a 16 anos:

100-1000 microgramas duas vezes por dia.

A dose inicial de propionato de fluticasona inalado deve ser adequada à gravidade da situação clínica de cada doente:

Asma ligeira: 100 - 250 microgramas duas vezes por dia

Asma moderada: 250 - 500 microgramas duas vezes por dia

Asma grave: 500 - 1000 microgramas duas vezes por dia

A dose deve ser ajustada até obtido o controlo da asma ou reduzida à dose mínima eficaz, de acordo com a resposta individual.

Em alternativa, a dose inicial de propionato de fluticasona pode ser calculada como metade da dose total diária de dipropionato de beclometasona ou budesonido, administrada por um inalador de dose calibrada.

População pediátrica, dos 4 aos 16 anos:

50-100 microgramas duas vezes por dia.

A dose máxima diária é de 200 microgramas duas vezes por dia.

A dose inicial de propionato de fluticasona inalado deve ser adequada à gravidade da situação clínica. A dose deverá então ser ajustada até se obter o controlo da situação clínica ou reduzida para a dose mínima efetiva de acordo com a resposta individual.

De salientar que apenas o dispositivo de 50 microgramas é adequado para a administração desta dose.

Caso esta apresentação de propionato de fluticasona não dispense a dose pediátrica requerida, deverá considerar-se uma apresentação alternativa de propionato de fluticasona (por ex. inaladores de pó seco).

População pediátrica de 1 a 4 anos de idade:

Neste grupo etário deverá utilizar-se Bristovent Inalador 50 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação.

O propionato de fluticasona inalado beneficia as crianças mais jovens no controlo dos sintomas da asma frequentes e persistentes.

Ensaio clínico em crianças com idade entre 1 e 4 anos demonstraram que o controlo ótimo dos sintomas da asma se consegue com 100 microgramas duas vezes por dia, administrados através de uma câmara expansora pediátrica com máscara facial (tal como a câmara expansora BABYHALER).

O diagnóstico e tratamento da asma deve ser mantido sob avaliação regular.

Grupos especiais de doentes:

Não é necessário ajuste da dose nos idosos ou nos doentes com insuficiência hepática ou renal.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O aumento do uso de agonistas beta-2 inalados de curta duração de ação para controlar os sintomas, indica deterioração do controlo da asma. Nestas condições o plano terapêutico dos doentes deve ser revisto.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma representa um risco de vida, devendo considerar-se o aumento da dosagem de corticosteroides. Em doentes considerados em risco recomenda-se monitorização diária do débito expiratório.

A técnica de inalação do doente deve ser supervisionada, para garantir que a atuação do inalador está sincronizada com a inspiração, assegurando a libertação ótima do fármaco nos pulmões.

Podem ocorrer efeitos sistémicos com os corticosteroides inalatórios, particularmente se em doses elevadas prescritas por longos períodos de tempo; a probabilidade de ocorrência destes efeitos é muito menor do que com corticosteroides orais (ver secção 4.9 Sobredosagem). Os possíveis efeitos sistémicos incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, 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 importante que a dose de

corticosteroide inalado seja ajustada à dose mínima permitindo manter um controlo efetivo da asma (ver secção 4.8).

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.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças sob tratamento prolongado com corticosteroides de inalação. Caso se verifique atraso de crescimento a terapêutica deve ser revista a fim de reduzir, se possível, a dose de corticosteroides inalados para a dose mais baixa para a qual se atinge controlo eficaz dos sintomas. Além disso, deverá ser considerada a hipótese de submeter o doente a observação por um especialista pediátrico.

Recomenda-se precaução especial na transferência de doentes sob corticoterapia oral para tratamento com propionato de fluticasona inalado, devido à possibilidade de diminuição da resposta suprarrenal, devendo proceder-se a monitorização regular da função adrenocortical.

Após introdução do propionato de fluticasona inalado, deve interromper-se a terapêutica sistémica de forma gradual e os doentes devem ser aconselhados a utilizar um cartão indicando a possível necessidade de terapêutica adicional durante períodos de stress.

Deve ter-se sempre em consideração a possibilidade de diminuição da resposta da suprarrenal em situações de emergência (incluindo cirurgia), e também em situações eletivas propícias a produzir stress, especialmente em doentes a tomar doses elevadas por um período de tempo prolongado. Para uma determinada situação clínica deve considerar-se terapêutica adicional apropriada com corticosteroides (ver secção 4.9).

A substituição do tratamento com corticosteroides sistémicos pela terapêutica inalada poderá desmascarar alergias como a rinite alérgica ou o eczema, previamente controlados pelo fármaco sistémico.

Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos após administração. Tal aumento deverá ser imediatamente tratado por meio de inalação de um broncodilatador de ação rápida e curta duração de ação. Bristovent Inalador deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituir-se terapêutica alternativa (ver secção 4.8).

O tratamento com Bristovent Inalador não deve ser interrompido bruscamente devido ao risco de exacerbação.

Têm sido registados casos muito raros de aumento dos níveis de glucose no sangue (ver secção 4.8), pelo que, este facto deve ser considerado aquando da prescrição em doentes com história de diabetes mellitus.

Como com todos os corticosteroides inalados, são necessários cuidados especiais em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente.

O ritonavir pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Durante o período de pós-comercialização têm sido notificadas interações clinicamente significativas em doentes a tomar propionato de fluticasona e ritonavir, que originaram efeitos sistémicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e depressão da suprarrenal. Assim deve evitar-se o seu uso concomitante, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco de ocorrência dos efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides. Há ainda um risco aumentado de efeitos secundários sistémicos quando se associa o propionato de fluticasona a outros inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em circunstâncias normais, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona obtidas após inalação são baixas, devido ao marcado efeito de primeira passagem e elevada clearance sistémica mediada pelo citocromo P450 3A4 no intestino e no fígado. Assim, é pouco provável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis demonstrou que o ritonavir (um inibidor muito potente do citocromo P450 3A4) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, provocando uma redução marcada dos níveis plasmáticos de cortisol. Na utilização pós comercialização, foram referidas interações medicamentosas clinicamente significativas em doentes a quem foi administrado propionato de fluticasona intranasal ou inalado e ritonavir, resultando na ocorrência de efeitos sistémicos característicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e depressão suprarrenal. Assim, a utilização concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir 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.

Num pequeno estudo realizado em voluntários saudáveis, o cetoconazol, inibidor ligeiramente menos potente do CYP3A, aumentou a exposição do propionato de fluticasona em 150%, após uma única inalação. Isto resultou numa redução maior do cortisol plasmático, quando comparado com o propionato de fluticasona isolado. É expectável que o tratamento concomitante com outros inibidores potentes do CYP3A, como o cetoconazol e medicamentos que contêm cobicistato, aumente a exposição sistémica ao propionato de fluticasona e o risco de efeitos secundários 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de propionato de fluticasona na mulher grávida. O efeito de propionato de fluticasona na gravidez humana é desconhecido. Estudos de reprodução animal mostraram que apenas se verificam os efeitos característicos dos glucocorticosteróides para uma exposição sistêmica superior à observada após administração da dose terapêutica recomendada por inalação. Os testes de genotoxicidade não mostraram potencial mutagénico.

No entanto, como com qualquer outro medicamento, a inalação de propionato de fluticasona durante a gravidez só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe justificar qualquer risco possível para o feto, devendo ser utilizada a menor dose efetiva de propionato de fluticasona, necessária para manter o controlo adequado da asma.

Amamentação

Não foi investigada a excreção do propionato de fluticasona no leite materno humano. Quando se obtiveram níveis plasmáticos mensuráveis após administração subcutânea a ratas lactantes foi detetado propionato de fluticasona no leite. No entanto, os níveis plasmáticos obtidos em doentes após inalação de propionato de fluticasona nas doses recomendadas serão provavelmente baixos.

A administração de propionato de fluticasona a mulheres a amamentar deve ser apenas considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer risco para o lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Bristovent Inalador sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis descritos seguidamente encontram-se agrupados por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), incluindo comunicações isoladas e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis muito frequentes, frequentes e pouco frequentes foram determinados, de um modo geral, a partir de dados dos ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis raros e muito raros foram geralmente determinados com base em notificações espontâneas.

Infeções e infestações

Muito frequentes: candidíase da boca e garganta

Em alguns doentes ocorre candidíase da boca e garganta. Estes doentes poderão achar útil bochechar com água após utilização do inalador. A candidíase sintomática pode ser tratada com terapêutica antifúngica tópica, continuando o tratamento com Bristovent Inalador.

Doenças do sistema imunitário

Foram relatadas reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações:

Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade cutânea

Muito raros: edema angioneurótico (principalmente edema facial e da orofaringe), sintomas respiratórios (dispneia e/ ou broncospasmo) e reações anafiláticas

Doenças endócrinas

Os efeitos sistémicos possíveis incluem (ver secção 4.4):

Muito raros: síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, depressão suprarrenal, atraso do crescimento, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros: hiperglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros: distúrbios do sono, ansiedade, alterações comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças).

Desconhecido: depressão e agressividade (predominantemente em crianças).

Afeções oculares

Desconhecido: visão turva (ver também a secção 4.4)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: rouquidão

Em alguns doentes, o propionato de fluticasona inalado pode provocar rouquidão. Poderá ser útil bochechar com água imediatamente após inalação.

Muito raros: broncospasmo paradoxal (ver secção 4.4).

Desconhecido: epistaxis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: contusões

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses superiores às recomendadas pode levar a depressão temporária do eixo hipotálamo-hipófise- suprarrenal. Normalmente não é necessária qualquer medida de emergência, pois a função suprarrenal recupera em poucos dias. No entanto, a utilização de doses superiores às recomendadas durante períodos prolongados, pode conduzir a um certo grau de depressão suprarrenal. Existem relatos muito raros de crise suprarrenal aguda em crianças expostas a doses superiores às recomendadas (normalmente de 1000 microgramas/dia, ou superiores), durante longos períodos (vários meses ou anos); os sintomas observados incluem hipoglicemia e sequelas da diminuição da consciência e/ou convulsões. Situações que podem potencialmente despoletar uma crise suprarrenal aguda incluem exposição a trauma, cirurgia, infeção ou qualquer diminuição brusca da dosagem.

Tratamento

Doentes a quem é administrada uma dosagem superior à recomendada devem ser cuidadosamente controlados e a dose deve ser reduzida gradualmente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.3.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios. Glucocorticóides, código ATC: R03BA05

Mecanismo de ação

O propionato de fluticasona administrado por inalação nas doses recomendadas, tem uma potente ação anti-inflamatória glucocorticoide nos pulmões, reduzindo os sintomas e exacerbações da asma.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona inalado para cada um dos dispositivos para inalação disponíveis, foi calculada com base na comparação entre os valores de farmacocinética obtidos por administração por inalação e intravenosa, intra e inter estudos. Em indivíduos adultos saudáveis a biodisponibilidade absoluta estimada para o propionato de fluticasona administrado por Diskus ou por Inalador sem CFCs é de 7,8% e 10,9% respetivamente. Em doentes com asma foi observado uma menor exposição sistémica ao

propionato de fluticasona. 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.

Distribuição

O propionato de fluticasona caracteriza-se por um elevado volume de distribuição no estado estacionário (aproximadamente 300 l). A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente elevada (91%).

Biotransformação

O propionato de fluticasona é eliminado muito rapidamente da circulação sistémica, principalmente por metabolização pela enzima CYP3A4 do citocromo P450, com formação de um metabolito inativo do ácido carboxílico. Recomenda-se precaução na administração concomitante de inibidores conhecidos do CYP3A4, devido ao potencial para aumentar a exposição sistémica ao propionato de fluticasona.

Eliminação

O propionato de fluticasona caracteriza-se por uma clearance plasmática elevada (1150 ml/min) e por uma semivida terminal de aproximadamente 8 horas. A clearance renal do propionato de fluticasona é negligenciável (inferior a 0,2%), sendo menos de 5% correspondente ao metabolito.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade revelaram apenas os efeitos típicos de classe de um corticosteroide potente, e unicamente com doses superiores às propostas para uso terapêutico. Não se identificaram novos efeitos nos estudos de toxicidade crónica, nos estudos de toxicidade reprodutiva ou nos estudos de teratogenicidade. O propionato de fluticasona é desprovido de atividade mutagénica *in vitro* e *in vivo* e não revelou potencial tumorogénico em roedores. Não foi irritante ou sensibilizante nos modelos animais.

Em estudos efetuados numa grande variedade de espécies animais, expostas diariamente durante períodos de 2 anos, o propelente não CFC HFA134a, não mostrou efeitos tóxicos quando administrado na forma gasosa em concentrações de vapor muito elevadas, largamente superiores àquelas a que os doentes estarão expostos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Norflurano (HFA 134a).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Recoloque a tampa do aplicador bucal pressionando-a firmemente e ajustando-a ao lugar.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem, para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Brisovent Inalador consiste numa suspensão de propionato de fluticasona no propelente não CFC, norflurano (HFA 134a).

A suspensão de propionato de fluticasona é acondicionada em recipiente pressurizado de alumínio com fecho com válvula doseadora. O recipiente é incorporado num actuador de plástico com um orifício atomizador e tampa protetora, e cede 120 doses.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os doentes devem ser cuidadosamente instruídos sobre a correta utilização do inalador (detalhadas no folheto informativo).

Após cada utilização, recolque a tampa do aplicador bucal pressionando-a firmemente e ajustando-a ao lugar.

Como com outros medicamentos para inalação em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico deste medicamento pode diminuir quando o recipiente está frio.

O recipiente não deve ser perfurado, partido ou queimado, mesmo quando aparentemente vazio. 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 AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2271880 – 120 doses, suspensão pressurizada para inalação, 50 microgramas/dose, recipiente pressurizado de alumínio

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

Data da primeira autorização: 24 de abril de 1995

Data da última renovação: 30 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO TEXTO