

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aerivio Spiromax 50 microgramas/500 microgramas pó para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose medida contém 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Cada dose administrada (a dose proveniente do aplicador bucal) contém 45 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 465 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada dose contém aproximadamente 10 miligramas de lactose (monoidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pó para inalação.

Pó branco.

Inalador branco com uma tampa do aplicador bucal amarela semitransparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aerivio Spiromax é indicado para utilização apenas em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

Asma

Aerivio Spiromax é indicado no tratamento regular de doentes com asma grave, em que a utilização de uma associação (corticosteroide inalado e um agonista β_2 de longa duração de ação) é apropriada:

- doentes não adequadamente controlados com uma associação com corticosteroide de dosagem mais baixa
- ou
- doentes já controlados com um corticosteroide inalado em doses elevadas e um agonista β_2 de longa duração de ação.

Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

O Aerivio Spiromax é indicado para o tratamento sintomático de doentes com DPOC com $FEV_1 < 60\%$ do valor normal previsto (pré-broncodilatador) e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos, apesar de terapêutica regular com broncodilatadores.

4.2 Posologia e modo de administração

Aerivio Spiromax é indicado apenas para adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

Aerivio Spiromax não é indicado para utilização em crianças, com idade igual ou inferior a 12 anos ou adolescentes dos 13 aos 17 anos de idade.

Posologia

Via de administração: Via inalatória

Os doentes devem ser informados que Aerivio Spiromax deve ser utilizado diariamente para um benefício ótimo, mesmo quando estejam assintomáticos.

Os doentes devem ser reavaliados por um médico regularmente, de forma a que a potência do inalador de salmeterol/propionato de fluticasona que estão a receber permaneça ótima e seja apenas alterada mediante aconselhamento médico. **A dose deve ser titulada para a dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas.** Aerivio Spiromax não está disponível no mercado em doses inferiores a 50/500 microgramas. Quando for apropriado titular o medicamento para uma concentração inferior à disponível para Aerivio Spiromax, é necessário proceder à alteração para uma associação de dose fixa alternativa de salmeterol e propionato de fluticasona contendo uma dose inferior de corticosteroides inalados.

Deverá ser administrada aos doentes uma dosagem de inalador de salmeterol/propionato de fluticasona que contenha a concentração de propionato de fluticasona adequada para a gravidade da sua doença. Aerivio Spiromax é adequado para utilização apenas no tratamento de doentes com asma grave. Se um doente em particular necessitar de dosagens fora do regime recomendado, deverão ser prescritas as doses adequadas de um agonista β_2 e/ou corticosteroide.

Doses recomendadas:

Asma

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

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

Uma vez obtido o controlo da asma, o tratamento deve ser reavaliado e ser ponderada a diminuição para uma associação de dose fixa alternativa de salmeterol e propionato de fluticasona contendo uma dose inferior de corticosteroides inalados e, em última instância, para apenas o corticosteroide inalado. A monitorização regular dos doentes a fazer a redução do tratamento é importante.

Não foi demonstrado um benefício evidente quando comparado com propionato de fluticasona inalado em monoterapia utilizada como terapia de manutenção inicial, quando um ou dos dois critérios de gravidade estão ausentes. De uma forma geral, os corticosteroides inalados permanecem como tratamento de primeira linha para a maioria dos doentes.

Aerivio Spiromax destina-se apenas ao tratamento de doentes com asma grave. Não deve ser utilizado para o tratamento de doentes com asma ligeira ou moderada, ou para iniciação do tratamento para doentes com asma grave, a menos que tenha sido estabelecida a necessidade de uma associação de corticosteroide a dose elevada com um β_2 agonista de ação longa tenha sido previamente estabelecida.

Aerivio Spiromax não se destina ao tratamento da asma quando é necessária uma associação de dose fixa de salmeterol e propionato de fluticasona pela primeira vez. Os doentes devem iniciar o tratamento com uma associação de dose fixa, contendo uma dose inferior do componente corticosteroide, sendo de seguida a dose titulada crescentemente para o corticosteroide até que seja obtido controlo da asma. Uma vez obtido o controlo da asma, os doentes devem ser reavaliados regularmente, e a dose do corticosteroide inalado titulada de forma decrescente de forma apropriada à manutenção do controlo da doença.

Recomenda-se que seja estabelecida a posologia adequada do corticosteroide inalado antes de poder ser utilizada qualquer associação de dose fixa nos doentes com asma grave.

População pediátrica

Aerivio Spiromax não é indicado para utilização em crianças, com idade igual ou inferior a 12 anos ou adolescentes dos 13 aos 17 anos de idade. A segurança e eficácia de Aerivio Spiromax em crianças e adolescentes, com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

DPOC

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

Grupos especiais de doentes

Não existe qualquer necessidade de ajuste posológico em doentes idosos ou nos doentes com compromisso renal.

Não existem dados disponíveis acerca da utilização de Aerivio Spiromax em doentes com compromisso hepático.

Modo de administração/Instruções de utilização

O dispositivo Spiromax é um inalador ativado pelo fluxo inspiratório, o que significa que as substâncias ativas são administradas nas vias respiratórias quando o doente inala através do aplicador bucal. Foi demonstrado que os doentes com asma grave e DPOC foram capazes de gerar um fluxo inspiratório suficiente quando inspiravam fortemente através do dispositivo Spiromax para permitir a administração da dose terapêutica necessária nos pulmões (ver também a secção 5.1 - últimos cinco parágrafos).

Formação necessária

Aerivio Spiromax deve ser usado corretamente de forma a obter um tratamento eficaz. Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir as instruções de utilização detalhadas nesse folheto. Todos os doentes devem receber instruções acerca da utilização de Aerivio Spiromax por parte do profissional de saúde prescritor. Isto destina-se a assegurar que eles compreendem como utilizar o inalador de forma correta, e para que compreendam a necessidade de inspirar forte e profundamente quando efetuam a inalação, de forma a obter a dose necessária. É importante inalar com força para assegurar uma dose ótima.

A utilização do Aerivio Spiromax segue três passos simples a seguir explicados: abrir, inalar e fechar.

Abrir: Segure no Spiromax com a tampa do aplicador bucal na parte inferior e abra a tampa do aplicador bucal empurrando-a para baixo até estar totalmente aberta, o que é indicado com um clique audível.

Inalar: Expire suavemente (enquanto for confortável). Não expire através do inalador. Coloque o aplicador bucal entre os dentes com os lábios cerrados em redor do aplicador bucal, tentando não morder o aplicador bucal do inalador. Inspire **forte** e profundamente através do aplicador bucal. Retire o dispositivo Spiromax da boca e sustenha a respiração durante 10 segundos ou enquanto for confortável para o doente.

Fechar: Expire suavemente e feche a tampa do aplicador bucal.

Os doentes nunca devem bloquear os orifícios de ventilação ou expirar através do dispositivo Spiromax quando estão a preparar o passo "Respirar". Não é necessário que os doentes agitem o inalador antes da utilização.

Os doentes devem ser igualmente aconselhados a bochechar com água, cuspidando-a, ou a lavar os seus dentes após a inalação (ver secção 4.4).

Os doentes poderão sentir um sabor ao utilizar o Aerivio Spiromax devido ao excipiente lactose.

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

Asma

Aerivio Spiromax destina-se apenas a utilização por doentes com asma grave. Não deve ser utilizado para tratar os sintomas agudos de asma, para os quais é necessário um broncodilatador de ação rápida e curta. Os doentes devem ser aconselhados a manterem permanentemente disponível o seu inalador a ser utilizado para alívio de um ataque agudo de asma.

Os doentes não devem iniciar Aerivio Spiromax durante uma exacerbação ou em caso de agravamento significativo ou deterioração aguda da asma.

Podem ocorrer reações adversas graves relacionadas com a asma, bem como exacerbações, durante o tratamento com Aerivio Spiromax. Deve ser pedido aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem assistência médica se os sintomas da asma continuarem não controlados ou se agravarem após o início da terapêutica com Aerivio Spiromax.

Necessidades acrescidas da utilização de medicação para alívio (broncodilatadores de ação rápida) ou uma diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da asma e os doentes deverão ser reavaliados por um médico.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma é potencialmente fatal, pelo que o doente deve ser submetido a exame médico com urgência. Deverá ser considerado o aumento da terapia com corticosteroides.

Quando os sintomas de asma estiverem controlados, deverá ser ponderada a redução gradual do corticosteroide inalado, e conseqüentemente é necessária a alteração para uma associação de dose fixa alternativa de salmeterol e propionato de fluticasona contendo uma dose inferior de corticosteroide inalados. A monitorização regular dos doentes a fazer a redução do tratamento é importante. Deverá ser utilizada a dose mais baixa de corticosteroide inalado.

DPOC

Nos doentes com DPOC que sofram exacerbações, está tipicamente indicado o tratamento com corticosteroides sistémicos e dessa forma, os doentes devem ser instruídos no sentido de procurarem cuidados médicos caso os sintomas se deterioreem com Aerivio Spiromax.

Interrupção da terapia

O tratamento com Aerivio Spiromax não deve ser interrompido de forma abrupta em doentes com asma, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser titulada de forma decrescente sob a supervisão de um médico. Nos doentes com DPOC, a interrupção da terapia pode estar também associada a descompensação sintomática e deve ser supervisionada por um médico.

Precaução com doenças especiais

Aerivio Spiromax deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente e infeções fúngicas, virais ou outras das vias aéreas. Deverá ser imediatamente instituído tratamento apropriado, se indicado.

Raramente, o Aerivio Spiromax pode causar arritmias cardíacas, p. ex., taquicardia supraventricular, extrassístole e fibrilhação atrial, e uma redução ligeira transitória no potássio sérico a doses terapêuticas elevadas. Aerivio Spiromax deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves ou anomalias do ritmo cardíaco e em doentes com diabetes mellitus, tirotoxicose, hipocaliemia não-coriçada ou em doentes predispostos a baixos níveis de potássio sérico.

Ocorreram notificações muito raras de aumento dos níveis de glicemia (ver secção 4.8), o que deve ser tido em consideração quando for prescrito a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

Broncospasmo paradoxal

Podem ocorrer broncospasmos paradoxais, com aumento imediato de pieira e dispneia, após a inalação. Os broncospasmos paradoxais respondem a broncodilatadores de ação rápida e devem ser tratados imediatamente. O Aerivio Spiromax deve ser interrompido imediatamente, o doente deve ser avaliado e deverá ser instituída uma terapêutica alternativa, se necessário.

Agonistas dos adrenorreceptores beta 2

Foram notificados efeitos farmacológicos do tratamento com β_2 agonistas, tais como tremores, palpitações e dores de cabeça, embora tendam a ser transitórios e a diminuírem com terapia regular.

Efeitos sistémicos

Poderão ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer do que com corticosteroides orais. Os possíveis efeitos sistémicos incluem a síndrome de Cushing, características Cushingoides, supressão suprarrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (particularmente nas crianças) (ver a secção População pediátrica para informações acerca dos efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados em crianças e adolescentes). **É assim importante que o doente seja reavaliado de forma regular e a dose de corticosteroide inalado reduzida para a menor dose na qual se mantém o controlo eficaz da asma.**

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.

Função suprarrenal

O tratamento prolongado de doentes com doses elevadas de corticosteroides elevados pode resultar em depressão da função suprarrenal e em crise adrenal aguda. Foram ainda descritos casos muito raros de depressão da função suprarrenal e crise adrenal aguda com doses de propionato de fluticasona entre 500 microgramas e menos de 1.000 microgramas. As situações que podem potencialmente desencadear uma crise suprarrenal aguda incluem traumatismo, cirurgia, infeção ou redução rápida da posologia. Os sintomas apresentados são tipicamente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, cansaço, cefaleias, náuseas, vómitos, diminuição do nível de consciência, hipoglicemia e convulsões. Deve ser ponderada uma cobertura adicional com corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia programada.

Os benefícios da terapêutica com propionato de fluticasona inalada podem normalmente minimizar a necessidade de esteroides orais, mas os doentes transferidos da terapêutica com esteroides orais poderão permanecer em risco de compromisso da reserva suprarrenal durante um período de tempo considerável. Assim, estes doentes devem ser tratados com precauções especiais e a sua função adrenocortical deve ser monitorizada regularmente. Os doentes que tenham tido necessidade de terapia de emergência com doses elevadas de corticosteroides no passado poderão também estar em risco. Esta possibilidade de compromisso residual deve ser tida sempre em consideração em situações de emergência e programadas que possam causar stress, e deverá ser ponderado o tratamento apropriado com corticosteroides. A medida do compromisso suprarrenal poderá necessitar de aconselhamento por um especialista antes das intervenções programadas.

Interações medicamentosas

O ritonavir pode aumentar grandemente a concentração plasmática de propionato de fluticasona. Assim, a utilização concomitante deverá ser evitada, a menos que o benefício potencial para o doente se sobreponha

ao risco dos efeitos secundários do corticosteroide sistémico. Existe ainda um risco acrescido de efeitos indesejáveis sistémicos quando se associa o propionato de fluticasona a outros inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de cetozonazol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol. Tal pode levar a um aumento da incidência de efeitos sistémicos (p. ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações). O tratamento concomitante com cetozonazol ou outros inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitado a menos que os benefícios se sobreponham ao risco potencialmente acrescido de efeitos indesejáveis sistémicos do tratamento com salmeterol (ver secção 4.5).

Infeções das vias respiratórias

Ocorreu um acréscimo de notificações de infeções das vias respiratórias inferiores (em particular pneumonia e bronquite) no estudo TORCH em doentes com DPOC a receberem salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramas duas vezes ao dia, quando comparado com placebo, bem como nos estudos SCO40043 e SCO100250 a compararem uma dose inferior de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramas duas vezes ao dia (uma dose não autorizada para utilização na DPOC), com salmeterol 50 microgramas duas vezes ao dia em monoterapia (ver secção 4.8 e secção 5.1). Foi observada uma incidência semelhante de pneumonia no grupo de salmeterol/propionato de fluticasona em todos os estudos. No estudo TORCH, os doentes idosos, os doentes com um índice de massa corporal inferior ($<25 \text{ kg/m}^2$) e os doentes com doença muito grave ($\text{FEV}_1 < 30\%$ do esperado) estiveram em maior risco de desenvolverem pneumonia, independentemente do tratamento.

Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia e outras infeções das vias aéreas inferiores em doentes com DPOC, uma vez que as características clínicas dessas infeções e a exacerbação se sobrepõem frequentemente. Caso um doente com DPOC grave tenha contraído pneumonia, o tratamento com o Aerivio Spiromax deverá ser reavaliado.

Pneumonia em doentes com DPOC

Foi observado um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia a necessitar de hospitalização, nos doentes com DPOC a tomarem corticosteroides inalados. Existem algumas evidências de um risco acrescido de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, embora tal não tenha sido demonstrado de forma conclusiva e transversal a todos os estudos.

Não existem evidências clínicas conclusivas para diferenças intraclasse quanto à magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos corticosteroides inalados.

Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC dado que as características deste tipo de infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC. Se um doente com DPOC grave tiver tido uma pneumonia, o tratamento com Aerivio Spiromax deve ser reavaliado.

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

Populações étnicas

Os dados de um ensaio clínico de grande dimensão (o Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) sugeriram que os doentes Afro-americanos corriam um risco acrescido de acontecimentos graves ou morte relacionados com a respiração quando utilizam salmeterol, quando comparado com o placebo (ver secção 5.1). Desconhece-se se tal se deve a farmacogenética ou a outros fatores. Assim, deve ser pedido aos doentes com ascendência africana ou afro-caribenha que continuem o tratamento mas que procurem assistência médica se os sintomas da asma continuarem não controlados ou se agravarem após o início da terapêutica com Aerivio Spiromax.

População pediátrica

Aerivio Spiromax não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade (ver secção 4.2). Contudo, deve notar-se que as crianças e adolescentes com menos de 16 anos a tomarem doses elevadas de propionato de fluticasona (tipicamente ≥ 1.000 microgramas/dia) podem estar sujeitas a um risco acrescido. Podem ocorrer efeitos sistémicos, particularmente a doses elevadas por períodos prolongados. Os possíveis efeitos sistémicos incluem a síndrome de Cushing, características Cushingoides, supressão suprarrenal, crise adrenal aguda e atraso do crescimento em crianças e adolescentes e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão. Deve ponderar-se a hipótese de encaminhar a criança ou adolescente a um especialista de pneumologia pediátrica. Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças a fazer tratamento prolongado com corticosteroides inalados. A dose de corticosteroide inalado deve sempre ser reduzida para a menor dose na qual se mantém o controlo eficaz da asma.

Infeções orais

Devido ao componente propionato de fluticasona, pode ocorrer rouquidão e candidíase na boca e garganta, e raramente no esófago, em alguns doentes. Quer a rouquidão quer a incidência da candidíase da boca e garganta podem ser aliviadas ao bochechar com água, cuspidando-a e/ou lavando os dentes após a utilização do medicamento. A candidíase sintomática da boca e garganta pode ser tratada com terapia antifúngica tópica enquanto continua com o Aerivio Spiromax.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com intolerância grave à lactose devem utilizar este medicamento com precaução e aqueles com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose -galactose não devem tomar este medicamento. O excipiente lactose pode conter pequenas quantidades de proteínas do leite, que podem causar reações alérgicas naqueles com hipersensibilidade ou alergia grave à proteína do leite.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os bloqueadores adrenérgicos beta podem atenuar ou inibir o efeito do salmeterol. Devem ser evitados os bloqueadores β -adrenérgicos seletivos e não seletivos, a menos que existam razões fortes para a sua utilização. A terapia com agonistas dos β_2 -adrenorreceptores pode resultar em hipocaliemia potencialmente grave. Aconselham-se precauções especiais em casos de asma aguda grave, uma vez que este efeito pode ser potenciado pelo tratamento concomitante com derivados das xantinas, esteroides e diuréticos.

A utilização concomitante de outros medicamentos β -adrenérgicos poderá ter um efeito potencialmente aditivo.

Salmeterol

Inibidores potentes do CYP3A4

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

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na pressão arterial, frequência cardíaca, glicemia e potássio no sangue. A co-administração com cetoconazol não aumentou a semi-vida de eliminação do salmeterol ou aumentou a concentração de salmeterol com a dosagem repetida.

A administração concomitante de cetoconazol deve ser evitada, a menos que os benefícios compensem o risco potencialmente aumentado de efeitos sistémicos do tratamento com salmeterol. É provável que exista um risco semelhante de interação com outros inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inibidores moderados do CYP 3A4

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

Propionato de fluticasona

Sob circunstâncias normais, obtêm-se concentrações baixas de propionato de fluticasona após doseamento por inalação, devido a um extenso metabolismo de primeira passagem e elevada depuração sistémica mediada pelo citocromo P450 3A4 no intestino e fígado. Dessa forma, são improváveis interações medicamentosas clinicamente significantes mediadas pelo propionato de fluticasona.

Num estudo de interação em participantes saudáveis com propionato de fluticasona intranasal, o ritonavir (um inibidor altamente potente do citocromo P450 3A4) a 100 mg duas vezes ao dia aumentou as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona várias centenas de vezes, resultando em concentrações séricas de cortisol fortemente diminuídas. As informações acerca desta interação são insuficientes para o propionato de fluticasona inalado, embora se antecipa um aumento pronunciado nos níveis plasmáticos de propionato de fluticasona. Foram notificados casos de síndrome de Cushing e de depressão da função suprarrenal. A associação deverá ser evitada, a menos que o benefício se sobreponha ao risco dos efeitos indesejáveis sistémicos do corticosteroide.

Num estudo de pequena dimensão em voluntários saudáveis, o cetoconazol, um inibidor do CYP3A ligeiramente menos potente, aumentou a exposição ao propionato de fluticasona em 150% após uma única inalação. Isto resultou numa maior diminuição do cortisol plasmático quando comparado com o propionato de fluticasona em monoterapia. Antecipa-se que o tratamento concomitante com outros inibidores potentes do CYP3A, tais como itraconazol, e com inibidores moderados do CYP3A, tais como a eritromicina, aumentem a exposição sistémica ao propionato de fluticasona e o risco de efeitos indesejáveis sistémicos. Recomendam-se precauções e o tratamento a longo prazo com estes medicamentos deve ser evitado se possível.

Espera-se que o co-tratamento com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos contendo cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício ultrapasse o risco aumentado de efeitos colaterais sistémicos de corticosteróides, caso em que os doentes devem ser monitorizados para efeitos sistémicos de corticosteróides.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com salmeterol e propionato de fluticasona. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após a administração de agonistas do β_2 -adrenorreceptores e glucocorticoides (ver secção 5.3).

A administração de Aerivio Spiromax a mulheres grávidas deve ser apenas considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer risco possível para o feto.

Deve ser usada a dose eficaz mais baixa de propionato de fluticasona no tratamento de mulheres grávidas.

Amamentação

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

Foi demonstrado por estudos que o salmeterol e o propionato de fluticasona e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos lactantes.

Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes a serem amamentados. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem quaisquer dados no ser humano. Contudo, os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos de salmeterol ou propionato de fluticasona sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Aerivio Spiromax sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo de perfil de segurança

Uma vez que Aerivio Spiromax contém salmeterol e propionato de fluticasona, o tipo e a gravidade das reações adversas associadas a cada uma das substâncias ativas poderão ser esperados. Não existe qualquer incidência de acontecimentos adversos adicionais subsequentes à administração concorrente de ambas as substâncias ativas.

As reações adversas que foram associadas com o salmeterol/propionato de fluticasona são fornecidas a seguir, listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As frequências foram obtidas a partir de dados de ensaios clínicos. A incidência no placebo não foi tida em consideração.

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Candidíase da boca e garganta	Frequentes
	Pneumonia (em doentes com DPOC)	Frequentes ^{1,3,5}
	Bronquite	Frequentes ^{1,3}
	Candidíase esofágica	Raras
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações:	
	Reações de hipersensibilidade cutânea	Pouco frequentes
	Angioedema (principalmente facial e edema orofaríngeo)	Raras
	Sintomas respiratórios (dispneia)	Pouco frequentes
	Sintomas respiratórios (brôncoespasmo)	Raras
	Reações anafiláticas incluindo choque anafilático	Raras
Doenças endócrinas	Síndrome de Cushing, manifestações cushingoides, depressão da função suprarrenal, atraso do	Raras ⁴

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
	crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Frequentes ³
	Hiperglicemia	Pouco frequentes ⁴
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Pouco frequentes
	Perturbações do sono	Pouco frequentes
	Alterações comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente nas crianças)	Raras
	Depressão, agressividade (predominantemente nas crianças)	Desconhecidos
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes ¹
	Tremores	Pouco frequentes
Afeções oculares	Cataratas	Pouco frequentes
	Glaucoma	Raras ⁴
	Visão turva (ver também a secção 4.4)	Desconhecidos
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
	Taquicardia	Pouco frequentes
	Arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles).	Raras
	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

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
	Sinusite	Frequentes ^{1,3}
	Broncospasmo paradoxal	Raras 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 frequentemente com o placebo
2. Notificados muito frequentemente com o placebo
3. Notificados ao longo de 3 anos num estudo de DPOC
4. Ver secção 4.4
5. Ver secção 5.1

Descrição de reações adversas seleccionadas

Foram notificados efeitos farmacológicos do tratamento com β_2 agonistas, tais como tremores, palpitações e dores de cabeça, embora tendam a ser transitórios e a diminuir com terapia regular.

Podem ocorrer broncospasmos paradoxais, com aumento imediato de pieira e dispneia, após a inalação. Os broncospasmos paradoxais respondem a broncodilatadores de ação rápida e devem ser tratados imediatamente. O Aerivio Spiromax deve ser interrompido imediatamente, o doente deve ser avaliado e deverá ser instituída uma terapêutica alternativa, se necessário.

Devido ao componente propionato de fluticasona, pode ocorrer rouquidão e candidíase na boca e garganta e raramente do esófago em alguns doentes. Quer a rouquidão quer a incidência da candidíase oral e da garganta podem ser aliviadas ao bochechar com água, cuspidando-a e/ou lavando os dentes após a utilização do medicamento. A candidíase sintomática da boca e garganta pode ser tratada com terapia antifúngica tópica enquanto continua com o Aerivio Spiromax.

População pediátrica

Aerivio Spiromax não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade (ver secção 4.2). Os possíveis efeitos sistémicos neste grupo etário incluem síndrome de Cushing, manifestações cushingoides, depressão da função suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes (ver secção 4.4). As crianças podem ainda sofrer de ansiedade, perturbações 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem quaisquer dados disponíveis a partir de ensaios clínicos acerca da sobredosagem com o Aerivio Spiromax, contudo, os dados acerca da sobredosagem com ambas as substâncias ativas estão indicados abaixo.

Salmeterol

Os sinais e sintomas de sobredosagem com salmeterol são tonturas, aumentos da tensão arterial sistólica, tremores, cefaleias e taquicardia. Se a terapêutica com Aerivio Spiromax tiver de ser abandonada devido a sobredosagem do componente β -agonista do medicamento, deve ser ponderada uma terapêutica adequada com um corticosteroide. Para além disso, poderá ocorrer hipocaliemia e assim deverão monitorizar-se os níveis séricos de potássio. Deverá considerar-se a reposição do potássio.

Propionato de fluticasona

Aguda: A inalação aguda de doses de propionato de fluticasona superiores às recomendadas poderá levar à depressão temporária da função suprarrenal. Isto não requer ação de emergência, uma vez que a função suprarrenal é recuperada nalguns dias, tal como verificado pelas medições plasmáticas de cortisol.

Sobredosagem crónica: A reserva adrenal deverá ser monitorizada e poderá ser necessário o tratamento com um corticosteroide sistémico. Após a estabilização, o tratamento deverá ser continuado com um corticosteroide inalado à dose recomendada. Ver secção 4.4: “Função suprarrenal”.

Quer nos casos de sobredosagem aguda quer crónica de propionato de fluticasona, a terapia com Aerivio Spiromax deve ser continuada a uma dose adequada para o controlo dos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com corticosteroides ou outros medicamentos, exceto anticolinérgicos, código ATC: R03AK06

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Aerivio Spiromax contém salmeterol e propionato de fluticasona, que têm diferentes modos de ação. Os respetivos mecanismos de ação de ambas as substâncias ativas encontram-se descritos abaixo.

Salmeterol:

O Salmeterol é um agonista dos β_2 adrenerreceptores seletivo de longa ação (12 horas) com uma cadeia longa que se liga ao exocentro do recetor.

O salmeterol produz uma maior duração da broncodilatação, durante pelo menos 12 horas, do que as doses recomendadas com β_2 agonistas convencionais de ação rápida.

Propionato de fluticasona:

O propionato de fluticasona possui uma ação anti-inflamatória glucocorticoide a nível dos pulmões quando administrado por inalação nas doses recomendadas, resultando em diminuição dos sintomas e exacerbações da asma, com menos efeitos adversos do que quando os corticosteroides são administrados por via sistémica.

Eficácia e segurança clínicas

Os estudos descritos a seguir (GOAL, TORCH e SMART) foram realizados com esta mesma associação de doses fixas de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, mas estudaram um medicamento anteriormente autorizado; os estudos descritos não foram realizados com Aerivio Spiromax.

Salmeterol/Propionato de fluticasona - Ensaio clínicos em asma

Um estudo de doze meses (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) em 3.416 doentes adultos e adolescentes com asma persistente, comparou a segurança e eficácia de salmeterol/propionato de fluticasona face a um corticosteroide inalado (propionato de fluticasona) em monoterapia para determinar se os objetivos

de controlo da asma eram atingíveis. O tratamento teve a dose aumentada a cada 12 semanas até obtenção de ****controlo total** ou ter sido atingida a dose mais elevada do medicamento do estudo. O GOAL demonstrou que mais doentes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona obtiveram controlo da asma do que os doentes tratados com o corticosteroide inalado (CI) em monoterapia, e que esse controlo foi obtido a uma dose inferior do corticosteroide.

**Asma bem controlada* foi obtida mais rapidamente com o salmeterol/propionato de fluticasona do que com o CI em monoterapia. Período de tratamento para 50% dos participantes obterem uma primeira semana individual *bem controlada* foi de 16 dias para o salmeterol/propionato de fluticasona, quando comparado com os 37 dias para o grupo de CI. No subconjunto de asmáticos não expostos a esteroides, o período de tempo até uma semana individual bem-controlada foi de 16 dias para o tratamento com salmeterol/propionato de fluticasona quando comparado com os 23 dias após o tratamento com CI.

Os resultados globais do estudo demonstraram:

Percentagem de doentes a obterem asma *bem controlada (BC) e **totalmente controlada (TC) ao longo de 12 meses				
Tratamento anterior ao estudo	Salmeterol/PF		PF	
	BC	TC	BC	TC
Nenhum CI (SABA em monoterapia)	78%	50%	70%	40%
CI a baixa dose (<=500 microgramas BDP ou equivalente/dia)	75%	44%	60%	28%
CI a média dose (>500 a 1.000 microgramas de BDP ou equivalente/dia)	62%	29%	47%	16%
Resultados agrupado ao longo dos três níveis de tratamento	71%	41%	59%	28%

*Asma bem controlada; período menor ou igual a 2 dias com uma pontuação de sintomas maior que 1 (pontuação de sintomas de 1 sendo definida como “sintomas durante um período curto durante o dia”), utilização de SABA por um período inferior ou igual a 2 dias e num número de vezes igual ou inferior a 4 ocasiões/semana, fluxo expiratório máximo maior ou igual a 80% do valor previsto, ausência de despertar noturno, exacerbações e ausência de efeitos secundários obrigando a uma alteração da terapia

**Asma totalmente controlada; ausência de sintomas, não-utilização de SABA, fluxo expiratório máximo maior ou igual a 80% do valor previsto, ausência de despertar noturno, exacerbações e ausência de efeitos secundários obrigando a uma alteração da terapia

Os resultados deste estudo sugerem que salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 microgramas duas vezes ao dia podem ser considerados como terapia de inicial de manutenção em doentes com asma moderada persistente para os quais o controlo rápido da asma é considerado essencial (ver secção 4.2).

Um estudo em dupla ocultação, aleatorizado e com grupos paralelos em 318 doentes com asma persistente com idade ≥ 18 anos avaliou a segurança e tolerabilidade da administração de duas inalações duas vezes ao dia (dose dupla) de salmeterol/propionato de fluticasona durante duas semanas. O estudo demonstrou que o duplicar das inalações de cada apresentação de salmeterol/propionato de fluticasona por um período de até 14 dias resultou num pequeno aumento em acontecimentos adversos relacionados com β agonistas (tremor- 1 doente [1%] vs. 0, palpitações - 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$], câibras musculares - 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$]) e uma incidência semelhante de acontecimentos adversos relacionados com corticosteroides inalados (e.g. candidíase oral- 6 [6%] vs. 16 [8%], rouquidão - 2 [2%] vs. 4 [2%]) quando comparado com uma inalação duas vezes ao dia. O pequeno aumento nos acontecimentos adversos relacionados com β agonistas deve ser tido em consideração na eventualidade de ser ponderada a duplicação da dose de salmeterol/propionato de fluticasona pelo médico em doentes adultos que necessitem de terapia com corticosteroide inalado adicional a curto prazo (por um período de até 14 dias).

Salmeterol/propionato de fluticasona - Ensaio clínico em DPOC

O TORCH foi um estudo de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com salmeterol/propionato de fluticasona pó para inalação 50/500 microgramas duas vezes ao dia, 50 microgramas duas vezes ao dia,

propionato de fluticasona (PF) pó para inalação 500 microgramas duas vezes ao dia ou placebo, sobre a mortalidade por todas as causas em doentes com DPOC. Os doentes com DPOC com uma FEV₁ inicial (pré-broncodilatador) <60% do valor normal previsto foram aleatorizados para medicação em dupla ocultação. Durante o estudo, foi permitido aos doentes a utilização da terapia para DPOC habitual, com a exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de ação longa e corticosteroides sistémicos a longo prazo. O estado de sobrevivência a 3 anos foi determinado para todos os doentes, independentemente da retirada do medicamento do estudo. O parâmetro final principal foi a redução na mortalidade por todas as causas aos 3 anos para o salmeterol/propionato de fluticasona vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	PF 500 N = 1.534	Salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 N = 1.533
Mortalidade por todas as causas aos 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Razão de risco vs. Placebo (IC) valor de p	N/D	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Razão de risco propionato de fluticasona/salmeterol 500/50 vs. componentes (IC) valor de p	N/D	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/D

1. Valor de p insignificante após o ajuste para as duas análises interinas sobre a comparação da eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada pelo estado quanto a tabagismo

Ocorreu uma tendência para melhoria na sobrevivência nos participantes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona quando comparados com o placebo ao longo de 3 anos; contudo, tal não obteve o nível de significância estatística de $p \leq 0,05$.

A percentagem de doentes que morreram no prazo de 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 salmeterol/propionato de fluticasona.

O número médio de exacerbações moderadas a graves por ano foi significativamente diminuído com salmeterol/propionato de fluticasona (PF) quando comparado com o tratamento com salmeterol, PF e placebo (proporção média no grupo de salmeterol/propionato de fluticasona de 0,85 quando comparado com 0,97 no grupo de salmeterol, 0,93 no grupo de PF e 1,13 no grupo de placebo). Tal traduz-se numa redução na frequência de exacerbações moderadas a graves de 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p < 0,001$) quando comparado com o placebo, 12% quando comparado com o salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; $p = 0,002$) e 9% quando comparado com o PF (IC 95%: 1% a 16%, $p = 0,024$). O salmeterol e o PF reduzem significativamente as frequências de exacerbação quando comparadas com o placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; $p < 0,001$) e em 18% (IC 95%: 11% a 24%; $p < 0,001$) respetivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde, tal como avaliada pelo Questionário Respiratório de St. George [St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)] foi melhorada por todos os tratamentos ativos quando comparados com o placebo. A melhoria média ao longo dos três anos para o salmeterol/propionato de fluticasona quando comparado com o placebo foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$) e quando comparado com o salmeterol foi de -2,2 unidades ($p < 0,001$) e quando comparado com o PF foi de -1,2 unidades ($p = 0,017$). Uma diminuição de 4 unidades é considerada como sendo clinicamente relevante.

A probabilidade estimada a 3 anos de contrair pneumonia notificada como um acontecimento adverso foi de 12,3% para o placebo, 13,3% para o salmeterol, 18,3% para o PF e 19,6% para salmeterol/propionato de

fluticasona (razão de risco para o propionato de fluticasona/salmeterol vs. placebo: 1,64, IC 95% 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). Não ocorreu qualquer aumento nas mortes relacionadas com pneumonia; as mortes enquanto sob tratamento que foram adjudicadas como primariamente devidas a pneumonia foram 7 para o placebo, 9 para o salmeterol, 13 para o PF e 8 para o salmeterol/propionato de fluticasona. Não ocorreu qualquer diferença estatisticamente significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% para o placebo, 5,1% para o salmeterol, 5,4% para o PF e 6,3% para salmeterol/propionato de fluticasona; razão de risco para o propionato de fluticasona/salmeterol vs. placebo: 1,22, IC 95% 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

Foi demonstrado por ensaios clínicos controlados por placebos, ao longo de 6 e 12 meses, que a utilização regular de salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramas melhora a função pulmonar e reduz a falta de ar e a utilização de medicação para alívio.

Os estudos SCO40043 e SCO100250 foram estudos aleatorizados, em dupla ocultação, de grupos paralelos e replicados a compararem o efeito de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramas duas vezes ao dia (uma dose não licenciada para tratamento da DPOC na União Europeia) com salmeterol 50 microgramas duas vezes ao dia sobre a frequência anual de exacerbações moderadas/graves em participantes com DPOC e com uma FEV₁ inferior a 50% do previsto e antecedentes de exacerbações. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como pioria dos sintomas que necessitou de tratamento com corticosteroides e/ou antibióticos orais ou hospitalização com internamento.

Os ensaios clínicos tiveram um período de indução de 4 semanas durante o qual todos os participantes receberam salmeterol/PF 50/250 e regime aberto para padronizar a farmacoterapia para DPOC e estabilizar a doença antes da aleatorização para medicação do estudo em ocultação por 52 semanas. Os participantes foram aleatorizados 1:1 para salmeterol/PF 50/250 (ITT $n = 776$) ou salmeterol (ITT $n = 778$). Antes da iniciação, os participantes interromperam a utilização da medicação anterior para DPOC, com a exceção de broncodilatadores de ação rápida. A utilização concomitante de β_2 agonistas e anticolinérgicos inalados de ação longa, medicamentos com associações de salbutamol/brometo de ipatrópio, β_2 agonistas orais e preparados de teofilina não foram permitidas durante o período de tratamento. Foram permitidos corticosteroides e antibióticos orais para o tratamento agudo de exacerbações da DPOC, com orientações específicas quanto à utilização. Os participantes utilizaram salbutamol quando necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos demonstraram que o tratamento com salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 resultou numa frequência anual significativamente inferior de exacerbações moderadas/graves de DPOC, quando comparadas com o salmeterol (SCO40043: 1,06 e 1,53 por participante por ano, respetivamente, razão de frequência de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 e 1,59 por participante por ano, respetivamente, razão de frequência de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, $p < 0,001$). Os achados para as medidas secundárias de eficácia (período de tempo decorrido até à primeira exacerbação moderada/grave, frequência anual das exacerbações a necessitarem de corticosteroides orais e FEV₁ matinal pré-dose) favoreceram significativamente o salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramas duas vezes ao dia face ao salmeterol. Os perfis de acontecimentos adversos foram semelhantes, com a exceção de uma maior incidência de pneumonias e efeitos secundários locais conhecidos (candidíase e disфонia) no grupo de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramas duas vezes ao dia, quando comparado com o salmeterol. Foram notificados acontecimentos relacionados com pneumonia em 55 (7%) dos participantes no grupo de salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramas duas vezes ao dia, e em 25 (3%) do grupo de salmeterol. O aumento da incidência da notificação de pneumonia com o salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 microgramas duas vezes ao dia aparenta ser de magnitude semelhante à incidência notificada após o tratamento com salmeterol/propionato de fluticasona 50/500 microgramas duas vezes ao dia no TORCH.

O Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

O SMART foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, de 28 semanas nos Estados Unidos, que aleatorizou 13.176 doentes para salmeterol (50 microgramas duas vezes ao dia) e 13.179 doentes para placebo, para além da terapia habitual para asma dos doentes. Os doentes foram incluídos se tivessem idade ≥ 12 anos, com asma e se estavam a utilizar

medicação para asma (exceto um LABA). Foi registada a utilização inicial de CI na admissão no estudo, embora não fossem necessários para o mesmo. O parâmetro final principal no SMART foi o número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e as experiências com risco para a vida relacionadas com problemas respiratórios.

Achados-chave do SMART: parâmetro final principal

Grupos de doentes	Número de acontecimentos do parâmetro final principal / número de doentes		Risco relativo (intervalos de confiança de 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 a não utilizarem 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 ao nível de 95%)

Achados-chave no SMART de acordo com a utilização inicial de esteroides inalados: parâmetros finais secundários

	Número de acontecimentos do parâmetro final secundário/ número de doentes		Risco relativo (intervalos de confiança de 95%)
	salmeterol	placebo	
Morte relacionada com problemas respiratórios			
Doentes a utilizarem esteroides inalados	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Doentes a não utilizarem esteroides inalados	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Combinação de morte ou experiência com risco para a vida relacionada com asma			
Doentes a utilizarem esteroides inalados	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Doentes a não utilizarem esteroides inalados	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Morte relacionada com asma			
Doentes a utilizarem esteroides inalados	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Doentes a não utilizarem esteroides inalados	9/7.049	0/7.041	*

(*=não pode ser calculada devido à inexistência de acontecimentos no grupo do placebo. O risco a negrito é estatisticamente significativo ao nível de 95%. Os parâmetros finais secundários na tabela acima atingiram significância estatística na totalidade de população.) Os parâmetros finais secundários da combinação de morte ou experiências com risco para a vida por todas as causas, morte por todas as causas ou hospitalização por todas as causas não atingiram significância estatística na totalidade a população.

Taxa de fluxo inspiratório máximo no dispositivo Spiromax

Foi realizado um ensaio aberto, aleatorizado, com possibilidade de cruzamento em crianças e adolescentes com asma (com idades compreendidas entre os 4 e 17 anos), adultos com asma (com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos), adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC; >55 anos de idade) e voluntários saudáveis (com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos) para avaliar a taxa de fluxo inspiratório máximo (PIFR) e outros parâmetros da inalação relacionados após a inalação utilizando um dispositivo Spiromax (contendo placebo) em comparação com a inalação utilizando um inalador de pó seco multidoso já comercializado (contendo placebo). O impacto do treino ideal da técnica (ou seja, inspiração forte quando da inalação) de inalação usando um inalador de pó seco na velocidade e volume da inalação foi igualmente avaliado nestes grupos de participantes, juntamente com uma avaliação das potenciais diferenças nos resultados da inalação de acordo com os dispositivos utilizados.

Os dados do estudo indicaram que, independentemente da idade e gravidade da doença subjacente, as crianças, os adolescentes e os adultos com asma, bem como os doentes com DPOC eram capazes de alcançarem fluxos inspiratórios através do Spiromax semelhantes aos gerados recorrendo ao inalador de pó seco multidose comercializado. A PIFR média alcançada pelos doentes com asma ou DPOC com treino ideal (ou seja, inalação forte) foi superior a 60 l/min, uma taxa de fluxo à qual se sabe que ambos os dispositivos estudados administram quantidades comparáveis de medicamento nos pulmões.

Todos os participantes com asma ou DPOC obtiveram valores de PIFR superiores a 60 l/min depois de um treino ótimo. É importante inalar com força para assegurar uma dose ótima.

É necessário um fluxo superior a 60 l/min para a administração ideal de medicamentos aos pulmões através do inalador Spiromax multidose de pó seco.

De forma a assegurar que os doentes obtêm a PIFR necessária para administrar a dose necessária, é necessário treinar o doente na utilização do dispositivo Spiromax, incluindo instruções acerca da necessidade de inalar com força (ver secção 4.2).

População pediátrica

Aerivio Spiromax não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A segurança e eficácia de Aerivio Spiromax nesta população jovem não foram estabelecidas. Os dados apresentados a seguir referem-se a uma dose mais baixa da associação de doses fixas contendo estas duas substâncias ativas; uma dose e uma dosagem que não estão disponíveis em Aerivio Spiromax. Os estudos descritos foram realizados com um medicamento anteriormente autorizado em três dosagens diferentes; os estudos descritos não foram realizados com Aerivio Spiromax.

Num estudo em 158 crianças com 6 a 16 anos de idade com asma sintomática, a associação de propionato de fluticasona/salmeterol é tão eficaz como o dobro da dose de propionato de fluticasona no que respeita ao controlo de sintomas e a função respiratória. Este estudo não foi concebido para investigar o efeito em exacerbações.

Num ensaio de 12 semanas de crianças com 4 a 11 anos de idade [n=257] tratadas com salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 ou com salmeterol 50 microgramas + propionato de fluticasona 100 microgramas, ambos duas vezes por dia, os dois braços de tratamento apresentaram um aumento da taxa do fluxo expiratório máximo de 14%, assim como melhorias na pontuação de sintomas e na utilização de salbutamol como alívio. Não se observaram diferenças entre os dois braços de tratamento. Não se observaram diferenças nos parâmetros de segurança entre os dois braços de tratamento.

Num ensaio de 12 semanas de crianças com 4 a 11 anos de idade [n=203], aleatorizadas num estudo de grupos paralelos, com asma persistente e que eram sintomáticas com um corticosteróide inalado, a segurança foi o objetivo primário. As crianças foram tratadas com salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramas) ou apenas com propionato de fluticasona (100 microgramas), duas vezes por semana. Duas crianças em salmeterol/propionato de fluticasona e cinco crianças em propionato de fluticasona abandonaram devido a agravamento da asma. Ao fim de 12 semanas, nenhuma criança apresentou uma excreção anormalmente baixa do cortisol urinário de 24 horas, em qualquer dos braços de tratamento. Não se observaram outras diferenças no perfil de segurança entre os braços de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Cada componente pode ser considerado separadamente para fins de farmacocinética.

Salmeterol

O salmeterol atua localmente no pulmão e conseqüentemente os níveis plasmáticos não são uma indicação dos efeitos terapêuticos. Para além disso, existem apenas dados limitados acerca da farmacocinética de salmeterol devido à dificuldade técnica de medir o medicamento no plasma devido às baixas concentrações

plasmáticas a doses terapêuticas (aproximadamente 200 picogramas/ml ou menos) atingidas após o doseamento por inalação.

Propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de propionato de fluticasona inalado em participantes saudáveis varia entre aproximadamente 5 e 11% da dose nominal, dependendo do dispositivo de inalação utilizado. Foi observado um menor grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona inalado nos doentes com asma ou DPOC.

Absorção

A absorção sistêmica ocorre sobretudo através dos pulmões e é inicialmente rápida, e de seguida prolongada. O remanescente da dose de propionato de fluticasona inalada pode ser engolida, embora contribua minimamente para a exposição sistêmica devido à baixa solubilidade aquosa e metabolismo pré-sistêmico, resultando numa disponibilidade por via oral de menos de 1%. Existe um aumento linear da exposição sistêmica com o aumento da dose inalada.

Distribuição

A distribuição de propionato de fluticasona caracteriza-se por uma elevada depuração plasmática (1.150 ml/min), um grande volume de distribuição no estado estacionário (aproximadamente 300 l) e uma semivida terminal de aproximadamente 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

Biotransformação

O propionato de fluticasona é depurado muito rapidamente da circulação sistêmica. A principal via é o seu metabolismo num metabolito inativo do ácido carboxílico através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. Podem ainda ser achados outros metabolitos não identificados nas fezes.

Eliminação

A depuração renal do propionato de fluticasona é insignificante. 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 e inalterada.

População pediátrica

Aerivio Spiromax não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A segurança e eficácia de Aerivio Spiromax nesta população jovem não foram estabelecidas. Os dados apresentados a seguir referem-se a uma dose mais baixa da associação de doses fixas contendo estas duas substâncias ativas; uma dose e uma dosagem que não estão disponíveis em Aerivio Spiromax.

Numa análise farmacocinética populacional de 9 ensaios clínicos controlados de 350 doentes com asma com 4 a 77 anos de idade (174 doentes com 4 a 11 anos de idade) observou-se uma exposição sistêmica mais elevada ao propionato de fluticasona após tratamento com salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 pó para inalação em comparação com o propionato de fluticasona 100 pó para inalação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As únicas preocupações quanto à segurança no uso no ser humano resultantes dos estudos em animais do salmeterol e do propionato de fluticasona administrados separadamente foram efeitos associados com ações farmacológicas exageradas.

Em estudos de reprodução animal, os glucocorticoides demonstraram induzir malformações (fenda palatina e malformações ao nível do esqueleto). No entanto, estes resultados experimentais em animais não parecem ser relevantes para os seres humanos a quem são administradas as doses recomendadas. Os estudos em animais com salmeterol demonstraram toxicidade embriofetal apenas a níveis elevados de exposição. Após a coadministração, observaram-se incidências aumentadas de transposição da artéria umbilical e ossificação incompleta do osso occipital em ratos, a doses associadas a anomalias induzidas por glucocorticoides conhecidas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose monoidratada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após abertura da bolsa de alumínio: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter a tampa do aplicador bucal fechada após retirar da bolsa de alumínio.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador é branco com uma tampa do aplicador bucal amarela semitransparente. As peças do inalador em contacto com o medicamento / mucosa são feitas de acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), polietileno (PE) e polipropileno (PP). Cada inalador contém 60 doses e é fornecido envolvido em película de alumínio.

Apresentações de 1 ou 3 inaladores.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

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

Data da primeira autorização: 18 de agosto de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Norton (Waterford) Limited
T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irlanda

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aerivio Spiromax 50 microgramas/500 microgramas pó para inalação
salmeterol/propionato de fluticasona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose medida contém 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Cada dose administrada (a dose proveniente do aplicador bucal) contém 45 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 465 microgramas de propionato de fluticasona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para informações adicionais

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação

1 inalador contendo 60 doses.

3 inaladores, cada um contendo 60 doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar tal como indicado pelo seu médico.

Painel frontal: Não se destina a ser utilizado nas crianças e nos adolescentes.

Painel lateral: Para utilização apenas em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

Não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar nos 3 meses seguintes à remoção da bolsa de alumínio.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C. Manter a tampa do aplicador bucal fechada após retirar da bolsa de alumínio.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FOLHA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Aerivio Spiromax 50 microgramas/500 microgramas pó para inalação

salmeterol /propionato de fluticasona

Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Contém 1 inalador

6. OUTRAS

Manter a tampa do aplicador bucal fechada e utilizar nos 3 meses seguintes à remoção da bolsa de alumínio.

Teva B.V.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

INALADOR

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg
Pó para inalação

salmeterol/propionato de fluticasona

Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar atentamente o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 doses

6. OUTRAS

Apenas para adultos.

Contém lactose.

Início:

Teva B.V.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Aerivio Spiromax 50 microgramas/500 microgramas pó para inalação salmeterol/propionato de fluticasona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aerivio Spiromax e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Aerivio Spiromax
3. Como utilizar Aerivio Spiromax
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aerivio Spiromax
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aerivio Spiromax e para que é utilizado

Aerivio Spiromax contém dois medicamentos, salmeterol e propionato de fluticasona:

- O salmeterol é um broncodilatador de duração de ação longa. Os broncodilatadores ajudam as vias aéreas nos pulmões a permanecerem abertas. Isto faz com que seja mais fácil para o ar entrar e sair. Os efeitos duram pelo menos 12 horas.
- O propionato de fluticasona é um corticosteroide que reduz o inchaço e irritação nos pulmões.

O seu médico receitou este medicamento para o tratamento da:

- Asma grave, para ajudar a prevenir ataques de falta de ar e pieira, ou da
- Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), para reduzir o número de agravamentos dos sintomas.

Tem de utilizar Aerivio Spiromax todos os dias, tal como indicado pelo seu médico. Tal assegurará que funciona devidamente no controlo da sua asma ou DPOC.

Aerivio Spiromax ajuda a parar a falta de ar e o surgimento da pieira. Contudo, o Aerivio Spiromax não deve ser utilizado para aliviar um ataque de falta de ar ou de pieira. Caso tal aconteça, necessitará de um inalador de alívio (“socorro”) de ação rápida, tal como o salbutamol. Deve ter sempre consigo o seu inalador de ação rápida de “socorro”.

Aerivio Spiromax deve apenas ser utilizado para tratar asma grave em adultos com idade igual ou superior a 18 anos e adultos com DPOC.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Aerivio Spiromax

Não utilize Aerivio Spiromax

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao salmeterol, propionato de fluticasona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Aerivio Spiromax se tiver:

- Uma doença cardíaca, incluindo um batimento cardíaco rápido ou irregular
- Glândula tiroide hiperativa
- Tensão arterial elevada
- Diabetes mellitus (Aerivio Spiromax pode aumentar o seu açúcar no sangue)
- Baixos níveis de potássio no sangue
- Tuberculose agora ou se teve no passado, ou tiver outras infeções nos pulmões.

Contacte o seu médico se apresentar visão turva ou outras perturbações visuais.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Aerivio Spiromax

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui outros medicamentos para a asma ou quaisquer outros medicamentos obtidos sem receita médica. Aerivio Spiromax pode não ser adequado para ser tomado juntamente com outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, antes de começar a utilizar o Aerivio Spiromax:

- Bloqueadores beta (tais como o atenolol, propranolol e sotalol). Os bloqueadores beta são utilizados sobretudo para a tensão arterial elevada ou doenças cardíacas tais como a angina.
- Medicamentos para tratar infeções (tais como o ritonavir, cetoconazol, itraconazol e eritromicina). Alguns destes medicamentos podem aumentar a quantidade de salmeterol ou propionato de fluticasona no seu corpo. Isto pode aumentar o seu risco de efeitos secundários com o Aerivio Spiromax, incluindo batimentos cardíacos irregulares, ou podem piorar os efeitos secundários.
- Corticosteroides (por via oral ou injeção). A utilização recente destes medicamentos pode aumentar o risco do Aerivio Spiromax afetar as suas glândulas suprarrenais.
- Diuréticos, utilizados para tratar a tensão arterial elevada.
- Outros broncodilatadores (tais como o salbutamol).
- Medicamentos à base de xantina, tais como a aminofilina e a teofilina. Estes medicamentos são frequentemente utilizados para o tratamento da asma.

Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos do Aerivio Spiromax e o seu médico pode querer monitorizá-lo cuidadosamente se estiver a tomar estes medicamentos (incluindo alguns medicamentos para o VIH: ritonavir, cobicistato).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se este medicamento pode passar para o leite humano. Se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Aerivio Spiromax afete a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Aerivio Spiromax contém lactose

A lactose é um tipo de açúcar encontrado no leite. A lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, que podem causar reações alérgicas. Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância ou alergia a lactose, outros açúcares ou ao leite, contacte-o antes de utilizar este medicamento.

3. Como utilizar Aerivio Spiromax

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Utilize o seu Aerivio Spiromax todos os dias até que o seu médico o aconselhe a parar. Não toma mais do que a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Não pare de tomar Aerivio Spiromax ou diminua a dose de Aerivio Spiromax sem falar primeiro com o seu médico.
- O Aerivio Spiromax deve ser inalado através da boca, para os pulmões.

A dose recomendada é:

Asma grave em adultos com idade igual ou superior a 18 anos

Uma inalação, duas vezes por dia

Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Uma inalação, duas vezes por dia

Se estiver a utilizar Aerivio Spiromax para a asma, o seu médico vai querer avaliar os seus sintomas regularmente.

O seu médico irá ajudá-lo a controlar a sua asma e vai ajustar a dose deste medicamento para a menor dose que controla a sua asma. Se o seu médico considerar que precisa de uma dose inferior à disponível para o seu Aerivio Spiromax, o seu médico poderá prescrever-lhe um inalador alternativo com as mesmas substâncias ativas que o Aerivio Spiromax mas com uma dose inferior de corticosteroides. Contudo, não mude o número de inalações prescritas sem falar primeiro com o seu médico.

Caso a sua asma ou respiração piore, fale imediatamente com o seu médico. Caso sinta que a pieira se agravou, sinta um aperto do peito mais frequentemente ou necessite de utilizar mais da sua medicação de ação rápida de “alívio”, a sua doença no peito pode estar a piorar e pode ficar gravemente doente. Deverá continuar a tomar Aerivio Spiromax mas não aumente o número de inalações que toma. Consulte o seu médico imediatamente, uma vez que pode precisar de tratamento adicional.

Instruções de utilização

Treino

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico devem providenciar treino acerca de como utilizar o seu inalador, incluindo como tomar uma dose de forma eficaz. Este treino é importante para assegurar que recebe a dose que necessita. Caso não tenha recebido este treino, por favor peça ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico que lhe demonstrem como utilizar o seu inalador corretamente antes de utilizar pela primeira vez.

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico também deverão verificar periodicamente como utiliza o seu dispositivo Spiromax para se certificarem de que está a utilizar o dispositivo corretamente e de acordo com o prescrito. Se não utilizar corretamente Aerivio Spiromax e/ou não inspirar com **força** suficiente, pode implicar que não recebe suficiente medicamento nos seus pulmões. O facto de não receber suficiente medicamento nos seus pulmões, não ajuda a sua asma ou a DPOC como deveria ser.

Preparação do seu Aerivio Spiromax

Antes de utilizar o seu Aerivio Spiromax **pela primeira vez**, tem de o preparar da seguinte forma:

- Verifique o indicador de doses para ver se existem 60 inalações no inalador.
- Escreva a data em que abriu a bolsa de alumínio no rótulo do inalador.
- Não necessita de agitar o seu inalador antes de o utilizar.

Como fazer uma inalação

1. **Segure o seu inalador** com a tampa do aplicador bucal amarelo semitransparente na parte inferior. Não necessita agitar o seu inalador antes de utilizar.



2. Abra a tampa do aplicador bucal dobrando-a para baixo até ouvir um clique. O seu inalador está pronto para ser utilizado.



3. Expire suavemente (enquanto for confortável). Não expire através do inalador.
4. Coloque o aplicador bucal entre os dentes. Não morda no aplicador bucal. Feche os lábios em redor do aplicador bucal. Tenha cuidado para não bloquear os orifícios de ventilação. Inspire pela boca o mais forte e profundamente que conseguir. Note que é importante que inspire **com força e profundamente**.



5. Sustenha a respiração durante 10 segundos ou enquanto for confortavelmente possível.
6. Retire o inalador da boca. Pode sentir um sabor no paladar enquanto inala.
7. **Em seguida expire suavemente** (não expire através do inalador). **Feche a tampa do aplicador bucal.**



De seguida, bocheche com água e cuspa-a, e/ou lave os seus dentes. Isto pode ajudar a impedir que contraia candidíase na sua boca e/ou sofra de rouquidão.

Não tente desmontar o inalador, retirar ou rodar a tampa do aplicador bucal. Esta está fixa ao inalador e não deve ser retirada. Não utilize o seu inalador se este estiver danificado ou se o aplicador bucal estiver separado do inalador. Não abra e feche a tampa do aplicador bucal, a não ser que esteja pronto para utilizar o seu inalador.

Se abrir e fechar o aplicador bucal sem fazer nenhuma inalação, essa dose vai permanecer dentro do inalador pronta para quando for o momento da inalação seguinte. É impossível tomar acidentalmente medicamento a mais ou uma dose dupla numa inalação.

Mantenha o aplicador bucal sempre fechado, a não ser que esteja pronto para utilizar o seu inalador.

Limpeza do seu inalador

Mantenha o seu inalador seco e limpo.

Se necessário, pode limpar o aplicador bucal do inalador com um pano seco ou lenço de papel após a utilização.

Quando deve começar a utilizar um Aerivio Spiromax novo

- O indicador de dose informa-o sobre quantas doses (inalações) restam no seu inalador, começando por indicar 60 inalações quando o inalador está cheio.



- O indicador de doses mostra o número de inalações que restam apenas em números pares.
- Para as inalações que restam de 20 para baixo até “8”, “6”, “4”, “2”, os números são apresentados a vermelho num fundo branco. Quando os números ficam vermelhos na janela, deve consultar o seu médico para obter um novo inalador.

Nota:

- O aplicador bucal vai continuar a fazer “clique” mesmo quando o inalador estiver vazio. Se abrir e fechar o aplicador bucal sem fazer nenhuma inalação, o indicador de doses vai registar na mesma essa ação como uma inalação.

Se utilizar mais Aerivio Spiromax do que deveria

É importante utilizar o inalador de acordo com as instruções. Caso tome acidentalmente mais doses do que as recomendadas, fale com o seu médico ou farmacêutico. Poderá notar que o seu coração bate mais rapidamente que o habitual e que está a tremer. Poderá ainda ter tonturas, dor de cabeça, fraqueza muscular ou dores articulares.

Caso tenha utilizado demasiadas doses de Aerivio Spiromax por um longo período de tempo, deverá falar com o seu médico ou farmacêutico para obter conselhos. Isto deve-se ao facto de a utilização de demasiado Aerivio Spiromax poder reduzir a quantidade de hormonas esteroides produzidas pelas suas glândulas suprarrenais.

Caso se tenha esquecido de utilizar Aerivio Spiromax

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose à hora habitual.

Se parar de utilizar Aerivio Spiromax

É muito importante que tome o Aerivio Spiromax todos os dias tal como lhe foi instruído. **Continue a tomá-lo até que o seu médico lhe diga para parar. Não pare ou reduza subitamente a sua dose de Aerivio Spiromax.** Isto pode fazer com que a sua respiração piore.

Para além disso, se parar de tomar ou reduzir a sua dose de Aerivio Spiromax rapidamente, isto pode também (muito raramente) causar-lhe problemas com as suas glândulas suprarrenais (insuficiência suprarrenal), o que ocasionalmente provoca efeitos secundários.

Esses efeitos secundários podem incluir quaisquer dos seguintes:

- Dores de estômago
- Cansaço e perda de apetite, mal-estar
- Enjoos e diarreia
- Perda de peso
- Dores de cabeça ou sonolência
- Baixos níveis de açúcar no sangue
- Tensão arterial baixa e convulsões (ataques)

Quando o seu corpo está sob stress, tal como o devido a febre, traumatismos (tais como um acidente ou ferimento), infeção ou cirurgia, a insuficiência suprarrenal pode piorar e poderá ter qualquer um dos efeitos secundários acima indicados.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Para prevenir esses sintomas, o seu médico pode receitar-lhe corticosteroides adicionais sob a forma de comprimidos (tal como prednisolona).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Para diminuir a probabilidade de efeitos secundários, o seu médico irá receitar-lhe a dose mais baixa desta associação de medicamentos para o controlo da sua asma ou DPOC.

Reações alérgicas: poderá notar que a sua respiração piora subitamente imediatamente após utilizar o Aerivio Spiromax. Pode ficar com muita pieira e tossir, ou sofrer de falta de ar. Poderá ainda sentir comichão, uma erupção cutânea (urticária) e inchaço (normalmente da face, lábios, língua ou garganta), ou pode subitamente sentir que o seu coração está a bater muito rapidamente ou sentir-se desmaiar e a perder os sentidos (o que pode resultar em desmaio e perda de consciência). **Caso sinta algum destes efeitos ou caso estes aconteçam subitamente após utilizar o Aerivio Spiromax, pare de utilizar o Aerivio Spiromax e informe o seu médico imediatamente.** As reações alérgicas ao Aerivio Spiromax são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas).

Os outros efeitos secundários estão indicados abaixo:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dor de cabeça - esta geralmente melhora à medida que o tratamento continua
- Foi notificado um maior número de constipações nos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Candidíase (placas dolorosas, elevadas e amarelo-creme) da boca e garganta. Também dor na língua e voz rouca e irritação da garganta. O bochechar com água, cuspidando-a imediatamente e/ou lavar os dentes após tomar cada dose do medicamento pode ajudar. O seu médico poderá receitar-lhe um medicamento antifúngico para tratar a candidíase.
- Articulações doridas e inchadas e dor muscular.
- Cãibras musculares.

Os seguintes efeitos secundários foram também notificados nos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC):

- Pneumonia e bronquite (infecção do pulmão). Informe o seu médico caso sinta qualquer um dos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar Aerivio Spiromax, uma vez que podem ser sinais de uma infeção pulmonar: febre ou arrepios, aumento da produção de muco, alterações na cor do muco, aumento da tosse ou aumento das dificuldades respiratórias.
- Equimoses e fraturas.
- Inflamações dos seios (sinusite, uma sensação de tensão ou preenchimento no nariz, bochechas e por trás dos olhos, ocasionalmente com uma dor latejante).
- Redução na quantidade de potássio no sangue (poderá ter um batimento cardíaco irregular, fraqueza muscular ou câibras).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Aumento dos níveis de açúcar (glicose) no sangue (hiperglicemia). Caso tenha diabetes, poderá ser necessária uma monitorização mais frequente do seu açúcar no sangue e possivelmente um ajuste ao seu tratamento habitual para a diabetes.
- Cataratas (névoa do cristalino do olho).
- Batimento cardíaco muito rápido (taquicardia).
- Sensação de tremores (tremor) e batimento cardíaco rápido ou irregular (palpitações) - estes sintomas são habitualmente inofensivos e diminuem com o continuar do tratamento.
- Dor no peito.
- Sensação de preocupação (apesar de este efeito ocorrer sobretudo em crianças, quando lhes é receitada esta associação de medicamentos numa dose mais baixa).
- Perturbações do sono.
- Erupção alérgica na pele.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- **Dificuldades respiratórias ou pieira que piora imediatamente após tomar o Aerivio Spiromax.** Caso tal aconteça, pare de utilizar o seu **inalador Aerivio Spiromax**. Utilize o seu inalador de ação rápida de “alívio” para o ajudar a respirar e **informe imediatamente o seu médico**.
- O Aerivio Spiromax pode afetar a produção normal de hormonas esteroides no seu organismo, particularmente se tiver tomado doses elevadas durante um longo período. Os efeitos incluem:
 - Decréscimo do ritmo de crescimento de crianças e adolescentes
 - Diminuição da espessura dos ossos
 - Glaucoma
 - Aumento de peso
 - Face arredondada (em forma de lua) (síndrome de Cushing)

O seu médico irá avaliá-lo(a) regularmente quanto a estes efeitos secundários, e assegurar-se que está a tomar a dose mais baixa desta associação de medicamentos para o controlo da sua asma.

- Alterações comportamentais, tais como estar invulgarmente ativo e irritável (apesar de este efeito ocorrer sobretudo em crianças, quando lhes é receitada esta associação de medicamentos numa dose mais baixa).
- Batimento cardíaco irregular ou irregular ou batimento cardíaco extra (arritmias). Informe o seu médico, mas não pare de tomar Aerivio Spiromax a menos que o seu médico lhe diga para parar.
- Infeção fúngica do esófago (tubo onde passam alimentos), que pode causar dificuldades em engolir.

Frequência desconhecida, mas que podem também ocorrer:

- Depressão ou agressividade (apesar de este efeito ocorrer sobretudo em crianças, quando lhes é receitada esta associação de medicamentos numa dose mais baixa).
- Visão turva.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aerivio Spiromax

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no rótulo do seu inalador após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C. **Manter a tampa do aplicador bucal fechada após retirar da bolsa de alumínio.**
- **Utilizar nos 3 meses seguintes à remoção da bolsa de alumínio.** Use a etiqueta do inalador para apontar a data de abertura da bolsa de alumínio.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aerivio Spiromax

- As substâncias ativas são salmeterol e propionato de fluticasona. Cada dose medida contém 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 500 microgramas de propionato de fluticasona. Cada dose administrada (a dose proveniente do aplicador bucal) contém 45 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 465 microgramas de propionato de fluticasona.
- O outro componente é a lactose monoidratada (ver a secção 2 “Aerivio Spiromax contém lactose”)

Qual o aspeto de Aerivio Spiromax e conteúdo da embalagem

Aerivio Spiromax é um pó para inalação. Cada inalador Aerivio Spiromax contém 60 inalações e apresenta um corpo branco com uma tampa do aplicador bucal amarelo semitransparente.

Embalagens de 1 e 3 inaladores. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Baixos

Fabricante

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlanda

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Baixos

(Apenas para a Polónia) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801
Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Finland
Puh /Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em mês de AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado