

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DO ESTADO MEMBRO DE REFERÊNCIA COM ALTERAÇÕES**

**"Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 7(5) para os medicamentos contendo salmeterol/fluticasona.**

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual."**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Nome de fantasia> 50/100 microgramas/dose pó para inalação, dispensado em dose única.

<Nome de fantasia> 50/250 microgramas/dose pó para inalação, dispensado em dose única.

<Nome de fantasia> 50/500 microgramas/dose pó para inalação, dispensado em dose única.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose única de <nome de fantasia> contém:

50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, dispensado em dose única.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Asma

<Nome de fantasia> está indicado no tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista beta-2 de longa duração de acção e corticosteróide inalado) :

- Quando necessário em doentes não controlados adequadamente com corticosteróide inalado e agonista beta-2 de curta duração de acção inalado.

ou

- Em doentes já controlados adequadamente com corticosteróide inalado e agonista beta-2 de longa duração de acção.

Nota: a dosagem de <nome de fantasia> 50/100 microgramas não é adequada em adultos e crianças com asma grave.

#### Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

<Nome de fantasia> está indicado no tratamento sintomático de doentes com DPOC grave ( $VEF_1 < 50\%$  considerado normal) e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos, apesar da terapêutica broncodilatadora regular.

### 4.2 Posologia e modo de administração

<Nome de fantasia> destina-se apenas a utilização por inalação.

Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, <nome de fantasia> deve ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de <nome de fantasia> que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser apenas alterada por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo efectivo dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação duas vezes ao dia, poderá numa fase seguinte, tentar-se a monoterapia com corticosteróide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista beta-2 de longa duração de acção, a dose de <nome de fantasia> pode ser titulada para uma administração diária se, na opinião do médico, isso for adequado à manutenção do controlo da doença. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia e se o doente apresenta uma história de sintomatologia nocturna, essa administração deve ser feita à noite; se o doente apresentar uma história de sintomatologia principalmente durante o dia, a administração deve ser feita de manhã.

Os doentes deverão receber a dosagem de <nome de fantasia> que contenha a dose de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. Caso o doente necessite de doses não referidas no esquema posológico recomendado, deverão ser prescritas as doses adequadas de agonista beta e/ou corticosteróide.

#### Posologia recomendada:

##### Asma

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

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

ou

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

ou

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

##### Crianças de idade igual ou superior a 4 anos:

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

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de <nome de fantasia> em crianças com idade inferior a quatro anos.

##### DPOC

##### Adultos:

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

##### Grupos especiais de doentes:

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com insuficiência renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de <nome de fantasia> em doentes com insuficiência hepática.

## Utilização do Diskus:

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

### **4.3 Contra-indicações**

<Nome de fantasia> está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade a qualquer das substâncias activas ou ao excipiente.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O controlo da asma deverá, normalmente, seguir um programa sequencial e criterioso e a resposta do doente deve ser monitorizada clinicamente e por testes da função pulmonar.

<Nome de fantasia> não deve ser utilizado no tratamento dos sintomas agudos da asma, situação que requer um broncodilatador de acção rápida e curta duração. Os doentes deverão ser aconselhados a ter sempre disponível o seu medicamento para alívio no caso de uma crise aguda de asma. <Nome de fantasia> não se destina ao controlo inicial da asma, até que a necessidade de corticosteróides e a dose aproximada esteja estabelecida.

O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de acção para o alívio dos sintomas indica deterioração do controlo-da doença pelo que os doentes deverão ser reavaliados por um médico.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma representa um potencial risco de vida, pelo que o doente deve ser observado pelo médico com urgência. Nestas situações deve considerar-se o aumento da dose de corticosteróides. Caso não se consiga um controlo adequado da asma com a posologia recomendada de <nome de fantasia>, o doente deverá ser reavaliado pelo médico.

Em doentes com asma ou DPOC, deverá considerar-se terapêutica corticosteróide adicional.

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

Tal como com toda a medicação inalada que contenha corticosteróides, <nome de fantasia> deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar.

<Nome de fantasia> deve ser administrado com precaução em doentes com problemas cardiovasculares graves, incluindo arritmia cardíaca, diabetes mellitus, hipocaliemia não tratada ou tirotoxicose.

A terapêutica sistémica com agonistas beta-2 poderá originar hipocaliemia potencialmente grave, no entanto, após inalação de doses terapêuticas os níveis plasmáticos de salmeterol são muito baixos.

Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos após administração. <Nome de fantasia> deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituir-se terapêutica alternativa.

<Nome de fantasia> contém até 12,5 miligramas/dose de lactose. Esta dose não causa normalmente problemas nos doentes com intolerância à lactose.

Recomenda-se precaução na transferência de doentes para a terapêutica com <nome de fantasia>, particularmente se houver qualquer razão para suspeitar de diminuição da função supra-renal devida a terapêutica sistémica prévia com esteróides.

Poderão ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteróide inalado, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteróides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem depressão da função supra-renal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma. É por isso importante que nos doentes asmáticos a dose de corticosteróide inalado seja ajustada à dose mínima que permita manter um controlo efectivo.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteróides inalados.

Deverá considerar-se a administração adicional de corticosteróides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia electiva.

Os benefícios da terapêutica com propionato de fluticasona inalado deverão minimizar a necessidade de esteróides orais, no entanto, os doentes transferidos da terapêutica com esteróides orais ou os doentes que necessitaram anteriormente de doses elevadas de terapêutica corticosteróide de emergência, poderão permanecer em risco de diminuição da reserva supra-renal, durante um período de tempo considerável. A possibilidade de diminuição residual deve sempre ser considerada em situações de emergência ou electivas, passíveis de produzirem *stress*, devendo ser considerado o tratamento corticosteróide apropriado. O grau de depressão supra-renal poderá requerer o conselho de um médico especialista antes de procedimentos electivos.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Devido ao facto das concentrações plasmáticas obtidas após inalação serem muito baixas, a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas é geralmente pouco provável. Deve tomar-se precaução na administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetozazol, ritonavir) devido ao seu potencial para aumentar a exposição sistémica ao propionato de fluticasona. Qualquer aumento da exposição no decorrer do tratamento concomitante a longo termo, pode provocar o aumento da supressão de cortisol. Foram notificados alguns casos deste tipo de interacção medicamentosa significativa (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Devem evitar-se os bloqueadores beta, selectivos e não selectivos em doentes asmáticos, a não ser que haja razões de força maior para a sua utilização.

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

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Os dados sobre a utilização de salmeterol e propionato de fluticasona durante a gravidez e aleitamento humano são insuficientes para avaliar os possíveis efeitos prejudiciais. Nos estudos no animal ocorreram anomalias fetais após administração de agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos e glucocorticóides (ver 5.3. Dados de segurança pré-clínica).

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

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

Não existem dados disponíveis relativamente à excreção no leite humano. No rato, o salmeterol e o propionato de fluticasona são excretados no leite. A administração de <nome de fantasia> a mulheres a amamentar deve ser apenas considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o lactente.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Como <nome de fantasia> contém salmeterol e propionato de fluticasona, poderão esperar-se o tipo e gravidade das reacções adversas associadas a cada uma das substâncias. Não há evidência de efeitos adversos adicionais após administração concomitante dos dois compostos. Tal como com outra terapêutica de inalação, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal.

Descrevem-se seguidamente os efeitos adversos que foram associados ao salmeterol ou ao propionato de fluticasona.

##### Salmeterol:

Foram notificados os efeitos secundários farmacológicos da terapêutica com agonistas beta-2, tais como tremor, palpitações e cefaleias, que tendem a ser transitórios e a diminuir com o tratamento regular.

Em alguns doentes poderão ocorrer arritmias cardíacas (incluindo fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular e extrassístoles).

Foi notificada artralgia, mialgia, câibras musculares, irritação orofaríngea e reacções de hipersensibilidade, incluindo eritema, edema e edema angioneurótico.

##### Propionato de fluticasona:

Em alguns doentes poderá ocorrer rouquidão e candidíase da boca e garganta. Poderá obter-se alívio da rouquidão e candidíase bochechando com água após a utilização de <nome de fantasia>. A candidíase sintomática pode ser tratada com terapêutica antifúngica tópica, continuando o tratamento com <nome de fantasia>.

Foram notificadas reacções de hipersensibilidade cutânea.

Foram notificadas casos raros de edema facial e orofaríngeo.

Entre os efeitos sistémicos possíveis inclui-se depressão supra-renal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização.)

##### Ensaio clínico com <Nome de fantasia>:

Os efeitos indesejáveis notificados com frequência (>1/100 e <1/10) foram os seguintes: Rouquidão/disfonia, irritação da garganta, cefaleias, candidíase da boca e garganta e palpitações.

#### **4.9 Sobredosagem**

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

Os sinais e sintomas da sobredosagem com salmeterol são tremor, cefaleias e taquicardia. Os bloqueadores beta cardio-selectivos são o antídoto preferencial, devendo, no entanto, ser utilizados com precaução em doentes com história de broncospasmo.

Caso seja necessário interromper a terapêutica com <nome de fantasia> devido a sobredosagem do componente agonista beta, deve ser considerada a terapêutica esteróide de substituição adequada. Poderá, também, ocorrer hipocalcemia, devendo ser considerada a reposição de potássio.

A inalação aguda de doses de propionato de fluticasona superiores às recomendadas pode conduzir a supressão temporária da função supra-renal. Não são necessárias medidas de emergência, pois a função supra-renal recupera em alguns dias, como pode ser verificado pelo doseamento do cortisol plasmático. Contudo, se se mantiver a administração de doses superiores às recomendadas durante períodos prolongados, pode ocorrer um certo grau de supressão supra-renal. A monitorização da reserva supra-renal poderá ser necessária. Em caso de sobredosagem com propionato de fluticasona, pode continuar-se o tratamento com <nome de fantasia>, a uma dosagem apropriada para o controlo dos sintomas (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: adrenérgicos e outros anti-asmáticos, Código ATC: R03AK06

Ensaio Clínico na DPOC com <Nome de fantasia>:

Ensaio clínico controlado com placebo durante 6 e 12 meses, demonstraram que o uso regular de <nome de fantasia> 50/500 microgramas melhora a função pulmonar e reduz a dificuldade em respirar e o uso de medicação de alívio. Durante um período de 12 meses o risco de exacerbações da DPOC foi reduzido de 1,42 para 0,99 por ano, comparativamente ao placebo e o risco de exacerbações que requerem o uso de corticosteróides orais foi significativamente reduzido de 0,81 para 0,47 por ano, comparativamente ao placebo.

Mecanismo de acção:

<Nome de fantasia> contém salmeterol e propionato de fluticasona, os quais têm diferentes modos de acção. Descreve-se seguidamente o mecanismo de acção de ambos os fármacos.

Salmeterol:

O salmeterol é um agonista selectivo dos receptores beta-2 adrenérgicos, de longa duração de acção (12 horas), com uma longa cadeia lateral que se liga ao exo-sítio do receptor.

O salmeterol produz uma broncodilatação de duração superior, durante pelo menos 12 horas, comparativamente às doses recomendadas dos agonistas beta-2 convencionais de curta duração de acção.

Propionato de fluticasona:

O propionato de fluticasona administrado por inalação nas doses recomendadas, tem acção anti-inflamatória glucocorticóide nos pulmões, reduzindo os sintomas e exacerbações da asma, sem os efeitos adversos observados com os corticosteróides administrados por via sistémica.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do salmeterol e do propionato de fluticasona, administrados em associação por inalação, é semelhante à observada quando os fármacos são administrados separadamente. Assim, a farmacocinética de cada um destes componentes pode ser considerada separadamente.

### Salmeterol:

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

### Propionato de fluticasona:

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona inalado em indivíduos saudáveis varia aproximadamente entre 10-30 % da dose nominal, dependendo do dispositivo de inalação utilizado. Em doentes com asma ou DPOC foi observado um menor grau de exposição sistémica ao propionato de fluticasona inalado.

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

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

A ligação às proteínas plasmáticas é de 91 %.

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

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

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose monohidratada.



## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

Os dispositivos de plástico são acondicionados em cartonagem, contendo:

- 1 Diskus x 28 doses
- ou 1 Diskus x 60 doses
- ou 2 Diskus x 60 doses
- ou 3 Diskus x 60 doses
- ou 10 Diskus x 60 doses

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

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

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

Para instruções de utilização detalhadas ver Folheto Informativo.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A completar como apropriado

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

A completar como apropriado

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

A completar como apropriado

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

A completar como apropriado