

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Salflumix Easyhaler 250 microgramas/dose + 50 microgramas/dose, pó para inalação  
Salflumix Easyhaler 500 microgramas/dose + 50 microgramas/dose, pó para inalação

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Salflumix Easyhaler 250 microgramas + 50 microgramas: Cada dose libertada (a dose que sai do bocal) contém xinafoato de salmeterol correspondente a 48 microgramas de salmeterol e 238 microgramas de propionato de fluticasona.

Tal corresponde a uma dose calibrada de xinafoato de salmeterol correspondente a 50 microgramas de salmeterol e 250 microgramas de propionato de fluticasona.

Salflumix Easyhaler 500 microgramas + 50 microgramas: Cada dose libertada (a dose que sai do bocal) contém xinafoato de salmeterol correspondente a 48 microgramas de salmeterol e 476 microgramas de propionato de fluticasona.

Tal corresponde a uma dose calibrada de xinafoato de salmeterol correspondente a 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Lactose monohidratada 17 miligramas por dose libertada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação num recipiente multidose com dispositivo inalador de doses calibradas (Easyhaler)  
Pó branco.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### Asma

Salflumix Easyhaler está indicado para tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, nos casos em que é adequada a

utilização de uma associação (um agonista  $\beta_2$  de longa duração de ação e um corticosteroide inalado):

- doentes não adequadamente controlados com corticosteroides inalados e com agonistas  $\beta_2$  de curta duração de ação de “alívio”.
- ou
- doentes já adequadamente controlados tanto com corticosteroides inalados como com agonistas  $\beta_2$  de longa duração de ação.

### Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Salflumix Easyhaler está indicado para o tratamento sintomático de doentes com DPOC, com um FEV<sub>1</sub> <60% do valor normal previsto (pré-broncodilatador) e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos apesar de uma terapêutica regular com broncodilatadores.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

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

Os doentes devem ser reavaliados regularmente por um médico, para assegurar que a dosagem de Salflumix Easyhaler que utilizam se mantém ótima, devendo esta apenas ser alterada mediante aconselhamento médico. A dose deve ser ajustada para a dose mais baixa que permita manter o controlo efetivo dos sintomas. Para doses que não possam ser obtidas com Salflumix Easyhaler (p.ex. 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona) estão disponíveis outros medicamentos contendo associações de doses fixas destas duas substâncias ativas.

Após ser obtido o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa desta combinação, administrada duas vezes por dia, o passo seguinte poderá incluir um teste para utilizar um corticosteroide de inalação em monoterapia. Como alternativa, os doentes que necessitam de um agonista  $\beta_2$  de longa duração de ação, poderão ter a dose de Salflumix Easyhaler ajustada para uma administração por dia se, na opinião do médico prescriptor, tal for adequado para manter o controlo da doença. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia e se o doente tiver antecedentes de sintomatologia noturna, a administração deve ser feita à noite; se o doente tiver antecedentes de sintomatologia principalmente durante o dia, a administração deve ser feita de manhã.

Deverá ser administrada aos doentes uma dose de Salflumix Easyhaler que contenha a concentração de propionato de fluticasona adequada à gravidade da sua doença. Se um doente em particular necessitar de dosagens fora do regime recomendado, deverão ser prescritas doses adequadas de um agonista  $\beta_2$  e/ou de um corticosteroide.

##### Doses recomendadas:

## Asma

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

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.

Poderá considerar-se, num curto período experimental, utilizar salmeterol + propionato de fluticasona como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente (definidos como doentes que apresentam sintomas diários, que utilizam diariamente a medicação de alívio e têm limitações moderadas a graves do fluxo de ar), para os quais é essencial um rápido controlo da asma. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia, uma dose que pode ser obtida com outros medicamentos contendo associações de doses fixas destas duas substâncias ativas. Uma vez obtido o controlo da asma, o tratamento deve ser reavaliado e deverá considerar-se a possibilidade de redução da terapêutica para monoterapia com um corticosteroide inalado. É extremamente importante a reavaliação regular dos doentes à medida que se reduz a dose utilizada no tratamento.

Não foi demonstrado um benefício evidente em comparação com o propionato de fluticasona inalado em monoterapia utilizado como terapêutica de manutenção inicial, quando um ou dois dos critérios de gravidade não existem. De uma forma geral, os corticosteroides inalados permanecem como tratamento de primeira linha para a maioria dos doentes. Salflumix Easyhaler não se destina ao tratamento inicial de doentes com asma ligeira. A dose de 50 microgramas + 100 microgramas de salmeterol + propionato de fluticasona não é apropriada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que se estabeleça previamente a dose adequada do corticosteroide inalado antes de se utilizar qualquer associação de doses fixas em doentes com asma grave.

### População pediátrica

Salflumix Easyhaler não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 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 existe qualquer necessidade de ajuste da dose em doentes idosos ou nos doentes com compromisso renal. Não existem dados disponíveis acerca da utilização de Salflumix Easyhaler em doentes com compromisso hepático.

### Modo de administração

Via inalatória.

Instruções para uma correta utilização de Salflumix Easyhaler:

O inalador é ativado pelo fluxo inspiratório, o que significa que quando o doente inala através do bocal, a substância acompanha o ar inspirado até às vias aéreas.

Nota: É importante recomendar ao doente para

- Ler cuidadosamente as instruções de utilização referidas no Folheto Informativo contido na embalagem do Salflumix Easyhaler
- Manter o inalador na posição vertical, segurando-o entre o indicador e o polegar.
- Agitar energeticamente o inalador para cima e para baixo, 3 a 5 vezes antes de cada inalação
- Ativar o inalador (clique) antes da inalação.
- Inspirar enérgica e profundamente pelo bocal para assegurar que uma dose ótima chega aos pulmões
- Suster a respiração após a inalação durante pelo menos 5 segundos
- Nunca expirar através do bocal uma vez que tal irá resultar numa redução da dose libertada. Caso isto aconteça, deve indicar-se ao doente para bater levemente com o bocal contra o topo de uma mesa ou a palma da mão de forma a retirar o pó e, em seguida, repetir a administração
- Nunca ativar o dispositivo mais do que uma vez sem inalação do pó. Caso isto aconteça, deve indicar-se ao doente para bater levemente com o bocal contra o topo de uma mesa ou a palma da mão de forma a retirar o pó e, em seguida, repetir a administração
- Colocar sempre a tampa do bocal no inalador (e, se estiver a ser utilizado, fechar a tampa de proteção) após a sua utilização para evitar a ativação acidental do dispositivo (que poderá resultar numa sobredosagem ou administração de uma dose inferior quando subsequentemente utilizado)
- Lavar a boca com água e/ou lavar os dentes após a inalação da dose de manutenção para minimizar o risco de candidíase orofaríngea
- Nunca deverá ser utilizada água para limpar o inalador uma vez que o pó é sensível à humidade
- Substituir Salflumix Easyhaler quando o contador chegar ao zero, apesar de ainda poder ser possível observar pó dentro do inalador.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou ao excipiente mencionado na secção 6.1 (lactose, que contém pequenas quantidades de proteínas do leite).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Deterioração da doença

Salflumix Easyhaler não deve ser utilizado para tratar os sintomas agudos de asma, para os quais é necessário um broncodilatador de ação rápida e de curta duração. Os doentes devem ser aconselhados a terem sempre disponível o seu inalador para ser utilizado no alívio de um episódio agudo de asma.

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

Podem ocorrer eventos adversos graves relacionados com a asma, assim como exacerbações, durante o tratamento com Salflumix Easyhaler. Deve ser indicado aos doentes que continuem o tratamento, mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas de asma permanecerem não controlados ou se agravarem após o início da terapêutica com Salflumix Easyhaler.

Necessidades acrescidas da utilização de medicação para alívio (broncodilatadores de curta duração de ação) 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 uma avaliação clínica com urgência. Deverá considerar-se o aumento da terapêutica com corticosteroides.

Quando os sintomas de asma estiverem controlados, deverá ser ponderada a redução gradual da dose de Salflumix Easyhaler. É importante que os doentes sejam regularmente avaliados quando se efetua uma redução do tratamento. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa de Salflumix Easyhaler (ver secção 4.2).

Nos doentes com DPOC que sofrem exacerbações, está tipicamente indicado o tratamento com corticosteroides sistémicos e, deste modo, os doentes devem ser instruídos no sentido de procurarem cuidados médicos caso se verifique uma deterioração dos sintomas com Salflumix Easyhaler.

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

Tal como todos os medicamentos inalados que contêm corticosteroides, Salflumix Easyhaler deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente e infeções fúngicas, virais ou outras infeções das vias aéreas. Deverá ser imediatamente instituído um tratamento apropriado, se indicado.

#### Efeitos cardiovasculares

Raramente, Salflumix Easyhaler pode causar arritmias cardíacas, p. ex., taquicardia supraventricular, extrassístoles e fibrilhação auricular e uma redução ligeira e transitória do potássio sérico com doses terapêuticas elevadas. Salflumix Easyhaler deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias cardiovasculares graves ou anomalias do ritmo cardíaco e em doentes com diabetes mellitus, tirotoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico.

#### Hiperglicemia

Foram registadas notificações muito raras de aumentos dos níveis de glucose no sangue (ver secção 4.8) e tal deve ser tido em consideração quando prescrito a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

#### Broncospasmo paradoxal

Tal como com outras terapêuticas inalatórias, pode ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de pieira e falta de ar após a inalação. O broncospasmo paradoxal responde ao broncodilatador de ação rápida e deve ser tratado imediatamente. Salflumix Easyhaler deve ser interrompido imediatamente, o doente deve ser avaliado e deverá ser instituída uma terapêutica alternativa, se necessário.

Foram notificados os efeitos secundários farmacológicos do tratamento com agonistas  $\beta_2$ , tais como tremor, palpitações e cefaleias, embora tendencialmente transitórios e para diminuir com uma terapêutica regular.

#### Efeitos sistémicos dos corticosteroides

Poderão ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos de tempo 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 subsecção “População pediátrica” abaixo para informações acerca dos efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados em crianças e adolescentes). Deste modo, é importante que o doente seja reavaliado regularmente e que

a dose do corticosteroide inalado seja reduzida para a dose mais baixa que permita manter um controlo efetivo da asma.

O tratamento prolongado de doentes com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar numa supressão da função suprarrenal e numa crise suprarrenal aguda. Foram ainda descritos casos muito raros de supressão da função suprarrenal e crise suprarrenal 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, hipotensão, diminuição do nível de consciência, hipoglicemia e convulsões. Deve ser ponderada uma cobertura adicional com corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia eletiva.

Os benefícios da terapêutica com propionato de fluticasona inalado devem 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 precaução especial e a sua função adrenocortical deve ser monitorizada regularmente. Os doentes que, no passado, necessitaram de terapêutica de emergência com doses elevadas de corticosteroides, poderão também estar em risco. Esta possibilidade de compromisso residual deve ser sempre tida em consideração em situações de emergência e eletivas, passíveis de produzirem stress, devendo ser considerado um tratamento adequado com corticosteroides. O grau de supressão suprarrenal poderá requerer o conselho de um médico especialista antes da realização de procedimentos eletivos.

O ritonavir pode provocar um grande aumento na concentração plasmática de propionato de fluticasona. Assim, a utilização concomitante deverá ser evitada, a menos que o benefício potencial para o doente compense o 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).

#### 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 poderão incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após a utilização de corticosteroides sistémicos e tópicos.

#### Pneumonia em doentes com DPOC

Foi observado um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade 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 em todos os estudos.

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

Os médicos devem permanecer atentos ao possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, dado que as características clínicas deste tipo de infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

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

#### Interações com inibidores potentes do CYP3A4

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

#### População pediátrica

Crianças e adolescentes <16 anos a tomar doses elevadas de propionato de fluticasona (tipicamente  $\geq 1.000$  microgramas/dia) podem estar particularmente em risco. Podem ocorrer efeitos sistémicos, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos de tempo prolongados. Os possíveis efeitos sistémicos incluem a síndrome de Cushing, características Cushingoides, supressão suprarrenal, crise suprarrenal 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 o adolescente para um médico especialista de pneumologia pediátrica.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças a fazer tratamento prolongado com corticosteroides inalados. A dose do corticosteroide inalado deve ser sempre reduzida para a dose mais baixa que permita manter um controlo efetivo da asma.

#### Excipientes

Salflumix Easyhaler contém até 17,1 mg /dose de lactose como excipiente. Normalmente esta quantidade não causa problemas em pessoas intolerantes à lactose. O excipiente lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, que podem causar reações alérgicas.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação



Os bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito do salmeterol. Devem ser evitados os bloqueadores  $\beta$  seletivos e não seletivos, a menos que existam razões fortes para a sua utilização. A terapêutica com agonistas  $\beta_2$  pode originar uma hipocaliemia potencialmente grave. Aconselham-se precauções especiais em caso de asma aguda grave, uma vez que este efeito pode ser potenciado pelo tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides e diuréticos.

A utilização concomitante de outros medicamentos  $\beta$  adrenérgicos poderá ter um efeito potencialmente aditivo.

### Propionato de fluticasona

Em circunstâncias normais, obtêm-se concentrações plasmáticas baixas de propionato de fluticasona após administração por inalação, devido a um extenso metabolismo de primeira passagem e a uma elevada depuração sistémica mediada pelo citocromo CYP3A4 no intestino e no fígado. Assim, é improvável que se verifiquem interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Num estudo de interação em indivíduos saudáveis realizado com o propionato de fluticasona intranasal, o ritonavir (um inibidor altamente potente do citocromo CYP3A4) na dose de 100 mg duas vezes ao dia, aumentou as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona várias centenas de vezes, resultando em concentrações séricas de cortisol acentuadamente reduzidas. As informações acerca desta interação são insuficientes para o propionato de fluticasona inalado, embora se antecipe um aumento acentuado nos níveis plasmáticos de propionato de fluticasona. Foram notificados casos de síndrome de Cushing e de supressão da função suprarrenal. A associação deverá ser evitada, a menos que o benefício compense o risco acrescido de efeitos secundários sistémicos dos glucocorticoides.

Num estudo de pequena dimensão realizado 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. Tal 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 o itraconazol e medicamentos que contêm cobicistato, e com inibidores moderados do CYP3A, tais como a eritromicina, aumente a exposição sistémica ao propionato de fluticasona e o risco de efeitos secundários sistémicos. As associações devem ser evitadas a menos que o benefício compense o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, caso em que os doentes devem ser monitorizados para efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides.

### 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 ao salmeterol no plasma (1,4 vezes a  $C_{max}$  e 15 vezes a AUC). Tal pode originar um aumento na 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 em monoterapia (ver secção 4.4).

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na pressão arterial, frequência cardíaca e nos níveis de glucose e potássio no sangue. A coadministração com cetoconazol não aumentou a semivida de eliminação do salmeterol nem aumentou a acumulação de salmeterol com doses repetidas.

A administração concomitante de cetoconazol deve ser evitada, a menos que os benefícios compensem o risco potencialmente aumentado de efeitos secundários 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 CYP3A4

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 a  $C_{max}$  e 1,2 vezes a AUC). A administração concomitante com eritromicina não foi associada a quaisquer efeitos adversos graves.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Uma alargada quantidade de dados obtidos em mulheres grávidas (resultados de mais de 1.000 gravidezes) indica a inexistência de malformações ou de toxicidade fetal/neonatal relacionadas com o salmeterol e o propionato de fluticasona. Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução após a administração de agonistas dos recetores  $\beta_2$  adrenérgicos e glucocorticoides (ver secção 5.3).

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

No tratamento de mulheres grávidas, deve ser usada a menor dose eficaz de propionato de fluticasona necessária para manter um controlo adequado da asma.

### Amamentação

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

Estudos demonstraram 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 que são amamentados. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Salflumix Easyhaler, 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 do salmeterol ou do propionato de fluticasona sobre a fertilidade.

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

Os efeitos de Salflumix Easyhaler sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou insignificantes.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Dado que Salflumix Easyhaler contém salmeterol e propionato de fluticasona, poderão esperar-se o tipo e a gravidade das reações adversas associadas a cada uma das substâncias ativas. Não existe qualquer incidência de eventos adversos adicionais subsequentes à administração concomitante das duas substâncias ativas.

Os eventos adversos que foram associados ao salmeterol/propionato de fluticasona são apresentados em seguida, listados por classes de sistemas de órgãos e frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As frequências foram obtidas a partir de dados de ensaios clínicos. A incidência com o placebo não foi tida em consideração.

Classe de sistemas de órgãos	Evento Adverso	Frequência
Infeções e infestações	Candidíase da boca e da garganta	Frequente
	Pneumonia (em doentes com DPOC)	Frequente <sup>1,3,5</sup>
	Bronquite	Frequente <sup>1,3</sup>
	Candidíase esofágica	Raro
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade com as seguintes	

Classe de sistemas de órgãos	Evento Adverso	Frequência
	<p>manifestações:</p> <p>Reações de hipersensibilidade cutânea</p> <p>Angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo)</p> <p>Sintomas respiratórios (dispneia)</p> <p>Sintomas respiratórios (broncospasmo)</p> <p>Reações anafiláticas incluindo choque anafilático</p>	<p>Pouco frequentes</p> <p>Raro</p> <p>Pouco frequente</p> <p>Raro</p> <p>Raras</p>
Doenças endócrinas	Síndrome de Cushing, manifestações cushingoides, supressão da função suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	Raros <sup>4</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	<p>Hipocaliemia</p> <p>Hiperglicemia</p>	<p>Frequente<sup>3</sup></p> <p>Pouco frequente<sup>4</sup></p>
Perturbações do foro psiquiátrico	<p>Ansiedade</p> <p>Perturbações do sono</p> <p>Alterações comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças)</p> <p>Depressão, agressividade (predominantemente em crianças)</p>	<p>Pouco frequente</p> <p>Pouco frequentes</p> <p>Raras</p> <p>Desconhecida</p>
Doenças do sistema nervoso	<p>Cefaleia</p> <p>Tremor</p>	<p>Muito frequente<sup>1</sup></p> <p>Pouco frequente</p>
Afeções oculares	<p>Cataratas</p> <p>Glaucoma</p> <p>Visão turva (ver também a secção 4.4)</p>	<p>Pouco frequentes</p> <p>Raro<sup>4</sup></p> <p>Desconhecida</p>

Classe de sistemas de órgãos	Evento Adverso	Frequência
Cardiopatias	Palpitações Taquicardia Arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles). Fibrilhação auricular Angina de peito	Pouco frequentes Pouco frequente Raras Pouco frequente Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite Irritação da garganta Rouquidão/disfonia Sinusite Broncospasmo paradoxal	Muito frequente <sup>2,3</sup> Frequente Frequente Frequente <sup>1,3</sup> Raro <sup>4</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Contusões	Frequentes <sup>1,3</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares Fraturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frequentes Frequentes <sup>1,3</sup> Frequente Frequente

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 selecionadas

Foram notificados efeitos secundários farmacológicos do tratamento com agonistas  $\beta_2$ , tais como tremor, palpitações e cefaleias, embora com tendência para transitórios e diminuírem com uma terapêutica regular.

Tal como com outra terapêutica de inalação, pode ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de pieira e falta de ar após a administração. O broncospasmo paradoxal responde ao broncodilatador de ação rápida e deve ser tratado imediatamente. Salflumix Easyhaler 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 na garganta e, raramente, no esófago em alguns doentes. Quer a rouquidão quer a incidência de candidíase oral e da garganta podem ser aliviadas bochechando com água e/ou lavando os dentes após a utilização do medicamento. A candidíase sintomática da boca e da garganta pode ser tratada com uma terapêutica antifúngica tópica continuando o tratamento com Salflumix Easyhaler.

### População pediátrica

Os possíveis efeitos sistémicos incluem síndrome de Cushing, manifestações cushingoides, supressão da função suprarrenal e atraso do crescimento em crianças e adolescentes (ver secção 4.4). As crianças podem ainda sentir 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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

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

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## 4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis de ensaios clínicos acerca da sobredosagem com o Salflumix Easyhaler, contudo, os dados acerca da sobredosagem com ambas as substâncias ativas estão indicados abaixo:

Os sinais e sintomas de sobredosagem com salmeterol são tonturas, aumentos da tensão arterial sistólica, tremores, cefaleias e taquicardia. Se a terapêutica com Salflumix Easyhaler tiver de ser interrompida devido a uma sobredosagem do componente agonista  $\beta$  do medicamento, deve ser considerada uma terapêutica adequada de substituição com um corticosteroide. Poderá, adicionalmente, ocorrer hipocaliemia e assim deverão monitorizar-se os níveis séricos de potássio. Deverá considerar-se a reposição do potássio.

Aguda: A inalação aguda de doses de propionato de fluticasona superiores às recomendadas poderá provocar uma supressão temporária da função suprarrenal. Tal não requer uma ação de emergência, uma vez que a função suprarrenal recupera em alguns dias, tal como verificado através das medições do cortisol plasmático.

Sobredosagem crónica com propionato de fluticasona inalado: A reserva suprarrenal deverá ser monitorizada e poderá ser necessário o tratamento com um corticosteroide sistémico. Após a estabilização, o tratamento deverá continuar com um corticosteroide inalado na dose recomendada. Consulte a secção 4.4: risco de supressão suprarrenal.

Quer nos casos de sobredosagem aguda quer crónica com propionato de fluticasona, a terapêutica com Salflumix Easyhaler deve ser mantida numa dose adequada para o controlo dos sintomas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores: Agonista adrenérgico beta

5.1.3.1 - Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatório: Glucocorticoides

Código ATC: R03AK06

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Salflumix Easyhaler 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 seletivo dos recetores  $\beta_2$  adrenérgicos de longa duração de ação (12 horas), com uma cadeia lateral longa que se liga ao exocentro do recetor.

O salmeterol produz uma broncodilatação de maior duração, que dura pelo menos 12 horas, comparativamente à que se obtém com as doses recomendadas dos agonistas  $\beta_2$  convencionais de curta duração de ação.

### 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 numa 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

#### Ensaio clínicos na asma

Um estudo de doze meses (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) realizado em 3.416 doentes adultos e adolescentes com asma persistente, comparou a segurança e eficácia de salmeterol/propionato de fluticasona (PF) versus um corticosteroide inalado (CI) 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 até ter sido atingida a dose mais elevada do medicamento do estudo. O GOAL demonstrou que mais doentes tratados com salmeterol/PF obtiveram controlo da asma do que doentes tratados com o corticosteroide inalado (CI) em monoterapia e que esse controlo foi obtido com uma menor dose do corticosteroide.

\*Asma bem controlada foi obtida mais rapidamente com salmeterol/PF do que com o CI em monoterapia. O período de tratamento para 50% dos participantes obterem uma primeira semana individual bem controlada foi de 16 dias para o salmeterol/PF, em comparação com 37 dias para o grupo do 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/PF em comparação com 23 dias após tratamento com o CI.

Os resultados globais do estudo demonstraram:

Percentagem de Doentes com 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 em dose baixa ( $\leq 500$ microgramas de BDP ou equivalente/dia)	75%	44%	60%	28%
CI em dose média ( $> 500$ a 1.000)	62%	29%	47%	16%



microgramas de BDP ou equivalente/dia)				
Resultados agrupados 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 curto período durante o dia”), utilização de SABA por um período inferior ou igual a 2 dias e num número de vezes inferior ou igual a 4 ocasiões/semana, fluxo expiratório máximo matinal superior ou igual a 80% do valor previsto, ausência de despertares noturnos, sem exacerbações e ausência de efeitos secundários obrigando a uma alteração da terapêutica

\*\*Asma totalmente controlada; ausência de sintomas, não utilização de SABA, fluxo expiratório máximo matinal superior ou igual a 80% do valor previsto, ausência de despertares noturnos, sem exacerbações e ausência de efeitos secundários obrigando a uma alteração da terapêutica

Os resultados deste estudo sugerem que salmeterol/PF na dose de 50/100 microgramas duas vezes ao dia, podem ser considerados como terapêutica inicial de manutenção em doentes com asma moderada persistente para os quais o controlo rápido da asma é considerado essencial.

Um estudo em dupla ocultação, aleatorizado e com grupos paralelos realizado em 318 doentes com asma persistente com idade  $\geq 18$  anos avaliou a segurança e tolerabilidade da administração de duas inalações duas vezes por dia (dose dupla) de salmeterol/PF durante duas semanas. O estudo demonstrou que a duplicação das inalações de cada dose de salmeterol/PF por um período até 14 dias resultou num pequeno aumento dos eventos adversos relacionados com o agonista  $\beta$  (tremor: 1 doente [1%] vs. 0, palpitações: 6 [3%] vs. 1 [ $<1\%$ ], câibras musculares: 6 [3%] vs. 1 [ $<1\%$ ] e uma incidência semelhante de eventos adversos relacionados com o corticosteroide inalado (p.ex. candidíase oral: 6 [6%] vs. 16 [8%], rouquidão: 2 [2%] vs. 4 [2%]), em comparação com uma inalação duas vezes por dia. O pequeno aumento nos eventos adversos relacionados com o agonista  $\beta$  deve ser tido em consideração na eventualidade de ser considerada a duplicação da dose de Salflumix Easyhaler pelo médico em doentes adultos que necessitem de uma terapêutica adicional com um corticosteroide inalado durante um curto período de tempo (até 14 dias).

### Ensaio clínico na DPOC

O TORCH foi um estudo de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com salmeterol/PF na dose de 50/500 microgramas duas vezes por dia, salmeterol 50 microgramas de duas vezes por dia, PF 500 microgramas duas vezes por dia ou placebo, sobre a mortalidade por todas as causas em doentes com DPOC. Os doentes com DPOC com uma FEV<sub>1</sub> 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 terapêutica habitual para a DPOC, com a exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa duração de ação e corticosteroides sistémicos a longo prazo.

A sobrevivência a 3 anos foi determinada para todos os doentes independentemente da retirada do medicamento do estudo. O objetivo final principal era a redução na mortalidade por todas as causas ao fim de 3 anos com salmeterol/PF vs placebo.

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

<sup>1</sup> Valor de p não significativo após o ajuste para duas análises intermédias na comparação da eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada pelo estado quanto a tabagismo

Verificou-se uma tendência para uma melhoria na sobrevivência nos participantes tratados com salmeterol/PF em comparação com o placebo ao longo de 3 anos, contudo esta 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 o salmeterol/PF.

O número médio de exacerbações moderadas a graves por ano foi significativamente reduzido com salmeterol/PF em comparação com o tratamento com salmeterol, PF e placebo (taxa média no grupo de salmeterol/PF de 0,85 em comparação 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%;  $p < 0,001$ ) em comparação com o placebo, 12% em comparação com o salmeterol (IC 95%: 5% a 19%;  $p = 0,002$ ) e 9% em comparação com o PF (IC 95%: 1% a 16%,  $p = 0,024$ ). O salmeterol e o PF reduziram significativamente as taxas de exacerbação em comparação 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 de três anos para salmeterol/PF em comparação com o placebo

foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1;  $p < 0,001$ ), em comparação com o salmeterol foi de -2,2 unidades ( $p < 0,001$ ) e em comparação com o PF foi de -1,2 unidades ( $p = 0,017$ ). Uma diminuição de 4 unidades é considerada como clinicamente relevante.

A probabilidade estimada a 3 anos de contrair pneumonia, notificada como um evento adverso, foi de 12,3% para o placebo, 13,3% para o salmeterol, 18,3% para o PF e 19,6% para salmeterol/PF (taxa de risco para o salmeterol/PF vs placebo: 1,64, IC 95% 1,33 a 2,01,  $p < 0,001$ ). Não ocorreu qualquer aumento nos casos fatais relacionados com pneumonia; as mortes que ocorreram durante o tratamento que foram consideradas como principalmente devidas a pneumonia foram 7 com o placebo, 9 com o salmeterol, 13 com o PF e 8 com o salmeterol/PF. Não se verificou qualquer diferença significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% com o placebo, 5,1% com o salmeterol, 5,4% com o PF e 6,3% com o salmeterol/PF; taxa de risco para o salmeterol/PF vs placebo: 1,22, IC 95% 0,87 a 1,72,  $p = 0,248$ ).

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

Os estudos SCO40043 e SCO100250 foram estudos aleatorizados, em dupla ocultação, de grupos paralelos e replicados para comparação do efeito de salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia (uma dose não aprovada para o tratamento da DPOC na União Europeia) com salmeterol 50 microgramas duas vezes por dia na taxa anual de exacerbações moderadas/graves em indivíduos com DPOC com uma FEV<sub>1</sub> inferior a 50% do previsto e antecedentes de exacerbações. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como agravamento de sintomas que necessitaram 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 em regime aberto para padronizar a farmacoterapia da DPOC e estabilizar a doença antes da aleatorização para medicação do estudo em ocultação durante 52 semanas. Os participantes foram aleatorizados 1:1 para salmeterol/PF 50/250 (ITT n=776) ou salmeterol (ITT n=778). Antes do período de indução, os participantes interromperam a utilização da medicação anterior para a DPOC, com exceção de broncodilatadores de curta duração de ação. Durante o período de tratamento, não foi permitida a utilização concomitante de broncodilatadores inalados de longa duração de ação (agonistas  $\beta_2$  e anticolinérgicos), medicamentos com associações de salbutamol/ipatrópio, agonistas  $\beta_2$  orais e preparações contendo teofilina. Foi permitida a utilização de corticosteroides e antibióticos orais para o tratamento agudo de exacerbações da DPOC, com orientações específicas quanto à sua utilização. Os participantes utilizaram salbutamol quando necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos demonstraram que o tratamento com salmeterol/PF 50/250 resultou numa taxa anual significativamente inferior de exacerbações moderadas/graves da DPOC, em comparação com o salmeterol (SCO40043: 1,06 e 1,53 por participante por ano, respetivamente, taxa 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, taxa de frequência de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83,  $p < 0,001$ ). Os resultados obtidos para os parâmetros secundários de eficácia (período de tempo até à primeira exacerbação moderada/grave, frequência anual de exacerbações a necessitarem de corticosteroides orais e FEV<sub>1</sub> matinal pré-dose) favoreceram significativamente o salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia relativamente ao salmeterol. Os perfis de eventos adversos foram semelhantes, com exceção de uma maior incidência de pneumonias e efeitos secundários locais conhecidos (candidíase e disfonia) no grupo do salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia, em comparação com o salmeterol. Foram notificados eventos relacionados com pneumonia em 55 (7%) dos participantes no grupo do salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia e em 25 (3%) do grupo do salmeterol. O aumento da incidência de notificações de pneumonia com o salmeterol/PF 50/250 microgramas duas vezes por dia aparenta ser de magnitude semelhante à incidência notificada após o tratamento com salmeterol/PF 50/500 microgramas duas vezes por dia no TORCH.

Asma

#### Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

O Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) foi um estudo de 28 semanas realizado nos EUA que avaliou a segurança do salmeterol em comparação com o placebo, adicionado à terapêutica habitual em participantes adultos e adolescentes. Apesar de não existirem diferenças significativas no objetivo final primário relativamente ao número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e situações com risco de vida relacionadas com problemas respiratórios, o estudo demonstrou um aumento significativo no número de mortes relacionadas com asma em doentes medicados com salmeterol (13 mortes num total de 13.176 doentes tratados com salmeterol versus 3 mortes num total de 13.179 doentes a tomar placebo). O estudo não foi concebido para investigar o impacto do uso concomitante de corticosteroides inalados e apenas 47% dos indivíduos reportaram o uso de CI no início do estudo.

#### Segurança e eficácia do salmeterol-PF versus PF em monoterapia na asma

Foram realizados dois estudos multicêntricos de 26 semanas para comparar a segurança e eficácia do salmeterol-PF versus PF em monoterapia, um em indivíduos adultos e adolescentes (ensaio AUSTRI) e o outro na população pediátrica, entre os 4-11 anos de idade (ensaio VESTRI). Os indivíduos incluídos em ambos os estudos apresentavam asma persistente moderada a grave com antecedentes de hospitalização relacionada com a asma ou exacerbações da asma no ano anterior. Cada estudo tinha como principal objetivo determinar se a adição de um agonista  $\beta$  adrenérgico de longa duração de ação (LABA) à terapêutica com o CI (salmeterol-PF) era não inferior ao CI (PF) em

monoterapia, relativamente ao risco de ocorrência de eventos adversos graves relacionados com a asma (hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal e morte). O objetivo secundário de eficácia destes estudos era avaliar se CI/LABA (salmeterol-PF) era superior à terapêutica com o CI em monoterapia (PF) em termos de exacerbações graves da asma (definidas como deterioração da asma requerendo o uso de corticosteroides sistémicos durante, pelo menos, 3 dias ou hospitalização com internamento ou deslocação ao serviço de urgência devido a asma e que requereu a utilização de corticosteroides sistémicos).

No total, 11.679 e 6.208 indivíduos foram aleatorizados e receberam tratamento nos ensaios AUSTRI e VESTRI, respetivamente. Para o objetivo primário de segurança, foi obtida não inferioridade em ambos os ensaios (ver tabela abaixo).

#### Eventos Graves Relacionados com a Asma nos Estudos de 26 Semanas AUSTRI e VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Objetivo final composto (Hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Taxa de risco Salmeterol-PF/PF (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Mortes	0	0	0	0
Hospitalização relacionada com a asma	34	33	27	21
Intubação endotraqueal	0	2	0	0

<sup>a</sup> Se a estimativa superior do IC 95% para o risco relativo era inferior a 2,0, podia-se concluir não-inferioridade.

<sup>b</sup> Se a estimativa superior do IC 95% para o risco relativo era inferior a 2,675, podia-se concluir não-inferioridade.

Relativamente ao objetivo secundário de eficácia, verificou-se em ambos os estudos uma redução no tempo para a ocorrência da primeira exacerbação da asma com salmeterol-PF em relação ao PF, no entanto somente no estudo AUSTRI houve significado estatístico:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Número de indivíduos com uma exacerbação da asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Taxa de risco Salmeterol-PF/PF (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

### População pediátrica

Não se recomenda a utilização de Salflumix Easyhaler em crianças com menos de 12 anos de idade. A segurança e a eficácia de Salflumix Easyhaler não foram estabelecidas nesta população jovem.

### Medicamentos contendo propionato de fluticasona na asma durante a gravidez

Um estudo de coorte epidemiológico retrospectivo observacional em que se utilizaram os registos clínicos eletrónicos do Reino Unido foi efetuado para avaliação do risco de malformações congénitas major, após exposição durante o primeiro trimestre da gravidez ao PF inalado em monoterapia e ao salmeterol-PF em relação ao CI sem conter PF. Não foi incluído nenhum comparador placebo neste estudo.

No coorte de 5.362 doentes com asma expostas ao CI no primeiro trimestre de gravidez, foram identificadas 131 malformações congénitas major diagnosticadas; 1.612 (30%) foram expostas a PF ou salmeterol-PF, tendo nestas sido identificadas 42 malformações congénitas major diagnosticadas. A taxa de probabilidade ajustada para malformações congénitas major diagnosticadas ao fim de 1 ano foi de 1,1 (IC 95%: 0,5 - 2,3) para mulheres com asma moderada expostas a PF vs CI que não contém PF e foi de 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) para mulheres com asma considerável a grave. Não foram identificadas diferenças quanto ao risco de malformações congénitas major após exposição durante o primeiro trimestre a PF em monoterapia vs salmeterol-PF. O risco absoluto de malformações congénitas major em todos os níveis de gravidade da asma variou entre 2,0 e 2,9 por 100 gravidezes expostas a PF, sendo comparável aos resultados de um estudo em 15.840 gravidezes não expostas a terapêuticas para asma, recolhidos através da General Practice Research Database (2,8 malformações congénitas major por cada 100 gravidezes).

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em termos farmacocinéticos, cada componente pode ser considerado separadamente.

## 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 do salmeterol devido à dificuldade técnica de determinação do fármaco no plasma pelas baixas concentrações plasmáticas obtidas com as doses terapêuticas (aproximadamente 200 picogramas/ml ou menos) após administração por inalação.

## Propionato de fluticasona

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

A absorção sistémica ocorre principalmente através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada. O remanescente da dose inalada pode ser engolido mas o seu contributo para a exposição sistémica é mínimo devido à baixa solubilidade aquosa e ao metabolismo pré-sistémico, resultando numa disponibilidade oral inferior a 1%. Existe um aumento linear na exposição sistémica com o aumento da dose inalada.

A distribuição do propionato de fluticasona caracteriza-se por uma elevada depuração plasmática (1.150 ml/min), um elevado 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%.

O propionato de fluticasona é eliminado muito rapidamente da circulação sistémica. A principal via é através do seu metabolismo num metabolito inativo do ácido carboxílico, por meio da enzima CYP3A4 do citocromo P450. Nas fezes são também encontrados outros metabolitos não identificados.

A depuração renal do propionato de fluticasona é praticamente inexistente. 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 na sua forma inalterada.

## População pediátrica

Não se recomenda a utilização de Salflumix Easyhaler em crianças com menos de 12 anos de idade. A segurança e eficácia de Salflumix Easyhaler não foram estabelecidas nesta população jovem.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

As únicas questões de segurança para utilização no ser humano derivam dos estudos em animais em que o salmeterol e o propionato de fluticasona foram administrados separadamente e incluem efeitos associados com ações farmacológicas exageradas.

Em estudos de reprodução animal, os glucocorticoides demonstraram induzir malformações (fenda palatina e malformações a nível do esqueleto). No entanto, estes resultados experimentais em animais não parecem ser relevantes para o ser humano quando são administradas as doses recomendadas. Os estudos realizados em animais com salmeterol demonstraram toxicidade embriofetal apenas com níveis de exposição elevados. Após a coadministração, observaram-se incidências aumentadas de transposição da artéria umbilical e ossificação incompleta do osso occipital em ratos com doses reconhecidamente associadas a alterações induzidas pelos glucocorticoides. Nem o xinafoato de salmeterol nem o propionato de fluticasona demonstraram qualquer potencial para toxicidade genética.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose monohidratada (que contém proteínas do leite)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

Na embalagem de venda: 18 meses.

Após a primeira abertura da saqueta de alumínio: 1 mês [dosagem de 250 + 50], 2 meses [dosagem de 500 + 50]. Não conservar acima de 25°C. Proteger da humidade.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador de pó multidose consiste em 7 componentes de plástico e numa mola de aço inoxidável. Os materiais de plástico do inalador são: tereftalato de polibutileno, polietileno de baixa densidade, policarbonato, butadieno estireno, polipropileno. O inalador é selado numa saqueta de alumínio e colocado com ou sem tampa de proteção (polipropileno e elastómero termoplástico) dentro de uma cartonagem.



Embalagens:

1, 2, ou 3 inaladores contendo 60 doses, com ou sem tampa de proteção.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlândia

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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO