RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Flixotaide Diskus 50 microgramas/dose pó para inalação
Flixotaide Diskus 100 microgramas/dose pó para inalação
Flixotaide Diskus 250 microgramas/dose pó para inalação
Flixotaide Diskus 500 microgramas/dose pó para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose/atuação contém: 50, 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipiente com efeito conhecido:
Lactose anidra - 25 microgramas
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação.
Fita contentora de alumínio contida num dispositivo plástico (Diskus).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento profilático da asma brônquica ligeira, moderada e grave.

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

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

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

Crianças
Qualquer criança que necessite de tratamento profilático da asma, incluindo doentes não controlados com a terapêutica profilática disponível.
4.2 Posologia e modo de administração

Flixotaide Diskus destina-se apenas a administração por via inalatória.

Os doentes devem estar informados da natureza profilática da terapêutica com propionato de fluticasona inalado e da necessidade de administração regular, mesmo quando assintomáticos.

O início do efeito terapêutico ocorre em 4 a 7 dias, embora possa observar-se algum benefício aparente 24 horas após início da terapêutica em doentes sem terapêutica prévia com corticosteroides inalados.

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

Adultos e adolescentes de idade superior a 16 anos:
100-1000 microgramas duas vezes por dia.

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

Asma ligeira:	100-250 microgramas duas vezes por dia
Asma moderada:	250-500 microgramas duas vezes por dia
Asma grave:	500-1000 microgramas duas vezes por dia

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

O prescritor deve ter em atenção que o propionato de fluticasona é tão eficaz como qualquer outro corticosteroide inalado, com aproximadamente metade da dose diária. Deste modo, a dose inicial de propionato de fluticasona pode ser calculada como metade da dose diária total de dipropionato de beclometasona ou budesonido, administrada por um inalador de dose calibrada.

População pediátrica de 4 a 16 anos de idade:
50-100 microgramas duas vezes por dia.
A dose máxima diária é de 200 microgramas duas vezes ao dia.

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

População pediátrica com idade inferior a 4 anos:
Não se recomenda a utilização do dispositivo Diskus em crianças com idade inferior a 4 anos.

Grupos de doentes especiais:
Não é necessário ajuste da dose nos idosos ou nos doentes com insuficiência hepática ou renal.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes deverão receber instruções sobre a utilização adequada do dispositivo e a técnica empregue deverá ser verificada regularmente, de modo a garantir que o fármaco atinge as áreas visadas no interior dos pulmões.

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

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

Podem ocorrer efeitos sistémicos com os corticosteroides inalatórios, particularmente se em doses elevadas prescritas por longos períodos de tempo; a probabilidade de ocorrência destes efeitos é muito menor do que com os corticosteroides orais (ver secção 4.9). Os possíveis efeitos sistémicos incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, depressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). É pois importante que a dose de corticosteroide inalado seja ajustada à dose mais baixa que permita manter um controlo eficaz dos sintomas (ver secção 4.8).

Perturbações visuais
Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

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

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

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

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

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

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

O tratamento com Flixotaide Diskus não deve ser interrompido bruscamente, devido ao risco de exacerbação.

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

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

O ritonavir pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Durante o período de pós-comercialização têm sido notificadas interações clinicamente significativas em doentes a tomar propinoato de fluticasona e ritonavir, que originaram efeitos sistémicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e depressão da suprarrenal. Assim, a utilização concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitada, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco de ocorrência dos efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides.

Existe também um risco acrescido de efeitos sistémicos quando se associa o propionato de fluticasona a outros inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em circunstâncias normais, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona obtidas após inalação são baixas, devido ao marcado efeito de primeira passagem e elevada depuração sistémica mediada pelo citocromo P450 3A4 no intestino e no

fígado. Assim, é pouco provável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis demonstrou que o ritonavir (um inibidor muito potente do citocromo P450 3A4) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, provocando uma redução marcada dos níveis plasmáticos de cortisol.

Na utilização pós comercialização, foram referidas interações medicamentosas clinicamente significativas em doentes a quem foi administrado propionato de fluticasona intranasal ou inalado e ritonavir, resultando na ocorrência de efeitos sistémicos característicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e depressão suprarrenal. Assim, a utilização concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitada, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco de ocorrência dos efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides.

Num pequeno estudo realizado em voluntários saudáveis, o cetoconazol, inibidor ligeiramente menos potente do CYP3A, aumentou a exposição do propionato de fluticasona em 150%, após uma única inalação. Isto resultou numa redução maior do cortisol plasmático, quando comparado com o propionato de fluticasona isolado.
Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, tal como o itraconazol e medicamentos que contêm cobicistato, aumente a exposição sistémica ao propionato de fluticasona e aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a estes efeitos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A informação em mulheres grávidas é limitada. A administração de propionato de fluticasona durante a gravidez deve apenas ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto. Os resultados de um estudo epidemiológico retrospetivo não demonstraram um risco aumentado de malformações congénitas major após exposição ao propionato de fluticasona em comparação com outros corticosteroides inalados durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 5.1).

Estudos de reprodução animal mostraram apenas os efeitos característicos dos glucocorticosteroides para uma exposição sistémica superior à obtida após administração da dose terapêutica recomendada por inalação.

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

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

Fertilidade
Não existe informação sobre a fertilidade humana. Estudos animais não indicam quaisquer efeitos do propionato de fluticasona na fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Flixotaide Diskus sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Infeções e infestações
Muito frequentes: candidíase da boca e garganta.

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

Raros: candidíase esofágica.

Doenças do sistema imunitário
Foram notificadas reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações:

Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade cutânea.

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

Doenças endócrinas
Os efeitos sistémicos possíveis incluem (ver secção 4.4):

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

Doenças do metabolismo e da nutrição
Muito raros: hiperglicemia.

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

Desconhecido: depressão e agressividade (predominantemente em crianças).

Afeções oculares
Desconhecido: visão turva (ver também a seção 4.4)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Frequentes: rouquidão.
Em alguns doentes, o propionato de fluticasona inalado pode provocar rouquidão. Poderá ser útil bochechar com água imediatamente após inalação.

Muito raros: broncospasmo paradoxal (ver secção 4.4).

Desconhecido: epistaxis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Contusões.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais
A inalação aguda de propionato de fluticasona em doses superiores às recomendadas pode levar a depressão temporária do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Normalmente não é necessária qualquer medida de emergência, pois a função suprarrenal recupera em poucos dias.

No entanto, se se mantiver a administração de doses superiores às recomendadas durante períodos prolongados, pode ocorrer um certo grau de depressão suprarrenal. Existem relatos muito raros de crise suprarrenal aguda em crianças expostas a doses superiores às recomendadas (normalmente de 1000 microgramas/dia, ou superiores), durante longos períodos (vários meses ou anos); os sintomas observados incluem hipoglicemia e sequelas da diminuição da consciência e/ou convulsões. Situações que podem potencialmente despoletar uma crise suprarrenal aguda incluem exposição a trauma, cirurgia, infeção ou qualquer diminuição brusca da dosagem.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Estudos clínicos
Medicamentos com propionato de fluticasona na asma durante a gravidez

Foi realizado um estudo epidemiológico retrospetivo observacional de coorte, utilizando registos de saúde eletrónicos do Reino Unido, para avaliar o risco de malformações congénitas major após exposição durante o primeiro trimestre de gravidez ao propionato de fluticasona inalado isoladamente e à combinação salmeterol-propionato de fluticasona, em comparação com corticosteroides inalados não contendo propionato de fluticasona. Não foi incluído neste estudo nenhum comparador placebo.

No coorte de asma de 5.362 gravidezes de primeiro trimestre expostas a corticosteroides inalados, foram identificadas 131 malformações congénitas major diagnosticadas: 1.612 (30%) tinham sido expostas a propionato de fluticasona ou a salmeterol-propionato de fluticasona, correspondendo a 42 malformações congénitas major identificadas. O odds ratio ajustado para malformações congénitas major diagnosticadas por 1 ano foi de 1,1 (IC 95%: 0,5 - 2,3) para a exposição de mulheres com asma moderada a propionato de fluticasona versus exposição a corticosteroides inalados não contendo propionato de fluticasona e de 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) para mulheres com asma grave. Não foi identificada diferença no risco de malformações congénitas major após exposição durante o primeiro trimestre de gravidez ao propionato de fluticasona isoladamente versus a combinação salmeterol-propionato de fluticasona. Os riscos absolutos de malformações congénitas major em todos os estratos de gravidade de asma variou de 2.0 a 2.9 por 100 gravidezes expostas a propionato de fluticasona, o que é comparável aos resultados de um estudo de 15.840 gravidezes não expostas a terapêutica para a asma, que registou 2,8 eventos de malformações congénitas major por 100 gravidezes (General Practice Research Database).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose anidra.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Flixotaide Diskus 50 microgramas/dose pó para inalação
18 meses

Flixotaide Diskus 100 microgramas/dose pó para inalação

2 anos

Flixotaide Diskus 250 microgramas/dose pó para inalação
3 anos

Flixotaide Diskus 500 microgramas/dose pó para inalação
3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Conservar em local seco.

O dispositivo Diskus é selado num invólucro em folha de alumínio que só deve ser aberto quando for utilizado pela primeira vez. Uma vez aberto, o invólucro deve ser descartado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A mistura de propionato de fluticasona e lactose é acondicionada em fita contentora de alumínio contida num dispositivo plástico (Diskus) com 60 doses de cada dosagem. O Diskus está embalado num invólucro em folha de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Descritas no Folheto Informativo incluído na embalagem.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2625085 – 60 doses de pó para inalação, 50 microgramas/dose, fita termossoldada de Alu inserida no dispositivo Diskus
Nº de registo: 2625283 – 60 doses de pó para inalação, 100 microgramas/dose, fita termossoldada de Alu em dispositivo Diskus
Nº de registo: 2625481 – 60 doses de pó para inalação, 250 microgramas/dose, fita termossoldada de Alu em dispositivo Diskus
Nº de registo: 2625689 – 60 doses de pó para inalação, 500 microgramas/dose, fita termossoldada de Alu em dispositivo Diskus

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

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 1997
Data da última renovação: 1 de março de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

22 de maio de 2020