

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoreeda Ciphaler 50 micrograme/250 micrograme pulbere de inhalat
Zoreeda Ciphaler 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare inhalare (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține o doză de salmeterol 47 micrograme (sub formă de salmeterol xinafoat) și propionat de fluticazonă 231 sau 460 micrograme. Aceasta corespunde unei doze premăsurate de salmeterol 50 micrograme (sub formă de salmeterol xinafoat) și propionat de fluticazonă 250 sau 500 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Zoreeda Ciphaler 50 micrograme/250 micrograme pulbere de inhalat

Fiecare doză eliberată conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) până la 12 mg.

Zoreeda Ciphaler 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat

Fiecare doză eliberată conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) până la 12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat

Dispozitiv de inhalat din plastic de culoare roșie rubinie-albă, de unică folosință, care conține o folie termosudată cu 60 de blistere plasate la distanțe regulate. Blisterul conține o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

Zoreeda Ciphaler este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid inhalator):

- pacienți care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi inhalatori asociați la nevoie cu β_2 -agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune sau
- pacienți care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor inhalatori, cât și a β_2 -agoniștilor cu durată lungă de acțiune.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Zoreeda Ciphaler este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC, cu un FEV₁ < 60 % din valoarea prezisă normală (pre-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate, care au simptome semnificative în ciuda terapiei bronhodilatatoare constante.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienții trebuie atenționați că, pentru a obține rezultate optime, Zoreeda Ciphaler trebuie utilizat zilnic, chiar atunci când sunt asimptomatici.

Pacienții trebuie să fie reevaluați periodic de către un medic, pentru a se asigura că doza de Zoreeda Ciphaler pe care o primesc rămâne cea optimă și este modificată numai la recomandarea medicului.

Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză la care se menține controlul efectiv al simptomelor. În cazul în care controlul simptomelor este menținut cu cea mai mică concentrație a combinației administrată de două ori pe zi, următorul pas ar putea include un test cu un glucocorticoid inhalator în monoterapie.

Ca alternativă, pacienții care necesită un β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune pot fi trecuți la Zoreeda Ciphaler administrat în doză unică zilnică dacă, în opinia medicului care prescrie tratamentul, ar fi adecvat pentru menținerea controlului asupra bolii. În eventualitatea administrării unei singure doze zilnice atunci când pacientul are antecedente de simptome nocturne, doza trebuie administrată seara, iar atunci când pacientul are antecedente de simptome în principal diurne, doza trebuie administrată dimineața.

Pacienții trebuie tratați cu concentrația de Zoreeda Ciphaler ce conține doza de propionat de fluticazonă corespunzătoare severității bolii lor. Dacă un anumit pacient necesită doze în afara schemei recomandate, trebuie prescrise doze adecvate de β_2 -agonist și/sau corticosteroid.

Doze recomandate:

Astm bronșic

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste:

- O doză de salmeterol 50 micrograme și propionat de fluticazonă 250 micrograme administrată prin inhalare de două ori pe zi.
sau
- O doză de salmeterol 50 micrograme și propionat de fluticazonă 500 micrograme administrată prin inhalare de două ori pe zi.

O administrare de probă a salmeterol/propionat de fluticazonă, de scurtă durată, poate fi luată în considerare ca și tratament inițial de întreținere la adulții și adolescenții cu astm bronșic persistent moderat (definiți ca pacienți cu simptome zilnice, utilizare zilnică a medicamentelor de urgență și limitare moderată până la severă a fluxului de aer) pentru care controlul rapid al astmului bronșic este esențial. În aceste cazuri, doza inițială recomandată este o inhalare care conține salmeterol 50 micrograme și propionat de fluticazonă 100 micrograme de două ori pe zi (alte medicamente care conțin o combinație în doză fixă de salmeterol și propionat de fluticazonă trebuie utilizate pentru a obține doza de salmeterol 50 micrograme și propionat de fluticazonă 100 micrograme). Odată ce este obținut controlul astmului, tratamentul trebuie revizuit și se va lua în considerare reducerea treptată până la utilizarea unui corticosteroid inhalator în monoterapie. Este importantă reevaluarea regulată a pacienților pe măsură ce tratamentul este redus.

Nu a fost demonstrat un beneficiu clar comparativ cu propionatul de fluticazonă inhalat în monoterapie, utilizat singur ca tratament inițial de întreținere când lipsesc unul sau două dintre criteriile de severitate. În general, corticosteroizii inhalatori rămân tratamentul de primă linie pentru majoritatea pacienților. Zoreeda Ciphaler nu este destinat pentru tratamentul inițial al astmului bronșic ușor. Salmeterol/propionat de fluticazonă cu concentrația de 50 micrograme/100 micrograme nu este indicat pentru adulți și adolescenți cu astm bronșic sever; se recomandă stabilirea dozării adecvate a corticosteroidului inhalat înainte ca orice combinație fixă să poată fi utilizată la pacienții cu astm bronșic sever.

Copii și adolescenți

Zoreeda Ciphaler nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 12 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

BPOC

Adulți:

- O doză de salmeterol 50 micrograme și propionat de fluticazonă 500 micrograme administrată prin inhalare de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea Zoreeda Ciphaler la pacienți cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Administrare prin inhalare.

Utilizarea dispozitivului pentru inhalare

1. Pacientul trebuie să țină inhalatorul într-o mână și să pună degetul mare al celeilalte mâini în mânerul pentru degetul mare. Pacientul trebuie apoi să apese mânerul pentru degetul mare cât de mult poate până când pacientul aude un clic. Acest lucru va deschide un mic orificiu în piesa bucală.
2. Pacientul trebuie să țină inhalatorul cu piesa bucală spre sine. Pacientul trebuie să gliseze pârghia departe de piesa bucală cât de departe poate, până când se aude un clic. Aceasta plasează o doză din medicament în piesa bucală.
3. De fiecare dată când pârghia este trasă înapoi, un blister se deschide în interior, iar pulberea este pregătită pentru ca pacientul să o inhaleze. Pacientul nu trebuie să se joace cu pârghia, întrucât acest lucru deschide blisterele și se pierde medicament.
4. Înainte ca pacientul să inspire doza din inhalator, pacientul trebuie să țină inhalatorul departe de gură și să expire cât de mult îi este confortabil. Pacientul nu trebuie să expire în piesa bucală.
5. Pacientul trebuie apoi să pună piesa bucală între buze. Pacientul trebuie să respire în mod constant și adânc prin inhalator. Pacientul nu trebuie să inspire prin nas.
6. Pacientul trebuie să scoată inhalatorul din gură și să-și țină respirația timp de aproximativ 10 secunde sau atât timp cât îi este confortabil.
7. Pacientul trebuie să expire încet.
8. Pacientul trebuie să își clătească gura cu apă după ce a inspirat medicamentul și să scuipe apa. Acest lucru poate ajuta pacienții la prevenirea apariției aftelor și răgușelii.
9. Pentru a închide inhalatorul, pacientul trebuie să gliseze mânerul pentru degetul mare înapoi spre el/ea cât de mult poate. El/ea trebuie să se asigure că inhalatorul face clic. Pârghia va reveni la poziția inițială și se va reseta.
10. Inhalatorul este acum gata din nou de utilizare.

Dispozitivul de numărare din partea de sus a inhalatorului arată câte doze au mai rămas. Acesta numără dozele înapoi până la 0. Numerele de la 5 la 0 vor apărea în culoarea roșie, pentru a avertiza

pacientul că mai sunt disponibile doar câteva doze. În momentul în care indicatorul arată 0, inhalatorul este gol.

Curățarea inhalatorului dumneavoastră

Piesa bucală a Zoreeda Ciphaler trebuie ștersă cu un șervețel uscat pentru a o curăța.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agravare a bolii

Zoreeda Ciphaler nu trebuie utilizat pentru a trata simptomele acute de astm bronșic, pentru care este necesar un bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la ei inhalatorul pe care să-l folosească ori de câte ori au nevoie în cazul unui atac acut de astm bronșic.

Pacienții nu trebuie să inițieze tratamentul cu Zoreeda Ciphaler în timpul unei exacerbări sau dacă prezintă o agravare semnificativă sau o deteriorare acută a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu Zoreeda Ciphaler pot să apară evenimente adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbarea acestuia. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului dacă nu se mai realizează controlul astmului bronșic sau simptomele se agravează după inițierea tratamentului cu Zoreeda Ciphaler.

Creșterea necesității de utilizare a medicației de calmare a crizei (bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune) sau diminuarea răspunsului la medicația de calmare a crizei, indică deteriorarea controlului astmului bronșic și pacienții trebuie reexaminați de către un medic.

Agravarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic poate pune în pericol viața și pacientul necesită consult medical imediat. Trebuie luată în considerare creșterea dozelor de corticosteroid.

Odată ce se realizează controlul simptomelor astmului bronșic, poate fi luată în considerare reducerea treptată a dozei de Zoreeda Ciphaler. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe parcursul reducerii tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Zoreeda Ciphaler (vezi pct. 4.2).

Pentru pacienții cu BPOC care prezintă exacerbări, se indică de obicei tratament sistemic cu corticosteroizi, prin urmare pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă prezintă deteriorarea simptomelor sub tratament cu Zoreeda Ciphaler.

Tratamentul cu Zoreeda Ciphaler nu trebuie întrerupt brusc la pacienții cu astm bronșic, din cauza riscului de exacerbare. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului. La pacienții cu BPOC, oprirea tratamentului se poate asocia cu decompensări simptomatice și de aceea trebuie făcută sub supravegherea unui medic.

Similar altor corticosteroizi inhalatori, Zoreeda Ciphaler trebuie administrat cu precauție în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau pasivă, infecții fungice, virale sau altfel de infecții ale căilor respiratorii. Dacă este necesar, trebuie administrat imediat tratamentul corespunzător.

Efecte cardiovasculare

Zoreeda Ciphaler poate determina, rareori, aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o ușoară scădere, trecătoare, a concentrației plasmatică de potasiu la administrarea de doze terapeutice mari. Zoreeda Ciphaler trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu

tulburări cardiovasculare severe sau anomalii ale ritmului cardiac și la pacienții cu diabet zaharat, tireotoxicoză, hipokaliemie necorectată sau la pacienții predispuși la concentrații scăzute de potasiu în sânge.

Hiperglicemia

Au fost raportate foarte rar cazuri de creștere a glicemiei (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii medicamentului la pacienții cu antecedente de diabet zaharat.

Bronhospasm paradoxal

Similar celorlalte terapii administrate prin inhalare, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezingului și scurtarea respirației după administrarea dozei.

Bronhospasmul paradoxal răspunde la administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă și tratamentul trebuie administrat imediat. Administrarea Zoreeda Ciphaler trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie evaluat și dacă este necesar, trebuie instituită o terapie alternativă.

Au fost raportate reacții adverse ale β_2 -agoniștilor precum tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării regulate.

Efecte sistemice ale corticosteroidelor

Efectele sistemice pot să apară în cazul oricărui corticosteroid inhalator, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mult mai puțin probabil să aibă loc decât în cazul corticosteroidelor administrați oral. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristicile Cushingoid, supresia suprarenală, scăderea densității minerale osoase, cataractă și glaucom și, mai rar, un serie de efecte psihologice sau comportamentale, care includ hiperactivitatea psihomotorie, tulburările de somn, anxietatea, depresia sau agresivitatea (în special la copii și adolescenți) (vezi subtitlul *Copii și adolescenți* de mai jos pentru informații privind efectele sistemice ale corticosteroidelor inhalatori la copii și adolescenți). **De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod regulat și doza de corticosteroid inhalator să fie redusă la cea mai mică doză la care se menține controlul eficient al astmului.**

Tratamentul prelungit al pacienților cu doze mari de corticosteroidi inhalatori poate determina supresia suprarenală și criza suprarenală acută. Au fost descrise cazuri foarte rare de supresie a suprarenalelor și de criză suprarenală acută cu doze de propionat de fluticazonă între 500 și mai puțin de 1000 micrograme. Situațiile care ar putea declanșa o criză suprarenală acută includ traume, intervenții chirurgicale, infecții sau orice reducere rapidă a dozei. Simptomele prezente sunt de obicei vagi și pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, scăderea nivelului de conștiință, hipoglicemie și crize convulsive. Suplimentarea tratamentului cu corticosteroid sistemic trebuie luată în considerare în perioadele de stres sau la intervenții chirurgicale electiv.

Beneficiile terapiei prin inhalare cu propionat de fluticazonă ar trebui să reducă la minimum necesitatea administrării steroizilor pe cale orală, dar pacienții care trec de la steroizii pe cale orală pot rămâne la risc în ceea ce privește insuficiența suprarenală, pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu o atenție deosebită și cu funcția adrenocorticală monitorizată în mod regulat. Pacienții care au necesitat terapie cu corticosteroid de urgență în doze mari în trecut pot fi, de asemenea, în pericol. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie luată în considerare întotdeauna în situații de urgență și electiv care pot produce stres și trebuie avut în vedere tratamentul adecvat cu corticosteroidi. Gradul afectării suprarenale poate face necesară recomandarea medicului specialist înaintea intervențiilor electiv.

Ritonavirul poate crește considerabil concentrația de propionat de fluticazonă din plasmă. De aceea, utilizarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul reacțiilor adverse ale corticosteroidelor sistemice. De asemenea, există un risc crescut

de reacții adverse sistemice la asocierea propionatului de fluticazonă cu alți inhibitori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi inhalatori. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în toate studiile.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul medicamentelor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, întrucât caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Interacțiunea cu inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de ketoconazol sistemic crește semnificativ expunerea sistemică la salmeterol. Acest lucru poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse sistemice (de exemplu, prelungirea intervalului QTc și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie, prin urmare, evitat cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul potențial crescut de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

Tulburări de vedere

La utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor pot fi raportate tulburări de vedere. Dacă un pacient prezintă simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, pacientul trebuie luat în considerare pentru trimiterea la un oftalmolog pentru evaluarea posibilelor cauze care pot include cataractă, glaucom sau boli rare cum este corioretinopatia seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta <16 ani care utilizează doze mari de propionat de fluticazonă (în mod obișnuit ≥ 1000 micrograme/zi) pot prezenta risc particular. Pot apare efecte sistemice, în special în cazul dozelor mari prescrise pentru perioade îndelungate. Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindromul Cushing, manifestări Cushingoide, supresie corticosuprarenaliană, criză corticosuprarenaliană acută și retard de creștere la copii și adolescenți și mult mai rar un set de efecte psihologice și comportamentale care includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări ale somnului, anxietate, depresie sau agresivitate. Se recomandă consult la un medic pediatru specialist în boli respiratorii în cazul copiilor sau adolescenților.

Se recomandă monitorizarea regulată a înălțimii copiilor și adolescenților care primesc tratament prelungit cu corticosteroizi inhalatori. **Doza de corticosteroid inhalator trebuie redusă la cea mai mică doză cu care se menține un control eficient asupra astmului bronșic.**

Excipient

Acest medicament conține lactoză. În mod normal, această cantitate nu cauzează probleme la persoanele cu intoleranță la lactoză. Excipientul lactoză conține cantități mici de proteine din lapte, care pot cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

β -blocantele adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul salmeterolului. Atât blocantele β -adrenergice neselective, cât și cele selective trebuie evitate, cu excepția cazurilor în care utilizarea lor este absolut necesară. Terapia cu β_2 -agoniști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Întrucât acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați xantiniци, steroizi și diuretice, se recomandă precauție în tratamentul astmului bronșic sever acut.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente β -adrenergice poate avea un efect aditiv potențial.

Propionat de fluticazonă

În condiții normale, după administrarea prin inhalare sunt atinse concentrații plasmatice mici de propionat de fluticazonă, datorită metabolizării marcate la primul pasaj și clearance-ului sistemic mare, mediat prin intermediul citocromului CYP3A4, la nivel intestinal și hepatic. Ca urmare, sunt improbabile interacțiuni semnificative clinic cu alte substanțe active mediate de propionatul de fluticazonă.

Într-un studiu de interacțiune la subiecții sănătoși cu propionat de fluticazonă, ritonavir (un inhibitor foarte puternic al citocromului P450 3A4) de 100 mg de două ori pe zi, acesta a crescut concentrațiile plasmatice ale propionatului de fluticazonă de câteva sute de ori, rezultând concentrații serice de cortizol reduse semnificativ. Informațiile despre această interacțiune lipsesc pentru propionatul de fluticazonă inhalat, dar se așteaptă o creștere accentuată a concentrațiilor plasmatice de propionat de fluticazonă. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și supresie suprarenală. Combinația trebuie evitată dacă beneficiul nu depășește riscul crescut al reacțiilor adverse sistemice ale glucocorticoizilor.

Într-un studiu restrâns efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul, un inhibitor mai puțin puternic al CYP3A4 a crescut cu 150 % expunerea la propionat de fluticazonă după o singură administrare prin inhalare. Aceasta a determinat o scădere mai mare a concentrației serice de cortizol comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Tratamentul concomitent cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt medicamentele care conțin itraconazol și cobicistat, și cu inhibitori moderați ai CYP3A, cum este eritromicina, este de asemenea de așteptat să crească expunerea sistemică la propionat de fluticazonă și riscul reacțiilor adverse sistemice. Combinațiile trebuie evitate cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul potențial crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

Salmeterol

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de ketoconazol (400 mg pe cale orală o dată pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat prin inhalare, de două ori pe zi) la 15 subiecți sănătoși, timp de 7 zile, a dus la o creștere semnificativă a expunerii plasmatice la salmeterol (de 1,4 ori a C_{max} și de 15 ori a ASC). Acest lucru poate duce la creșterea incidenței altor reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (de exemplu, prelungirea intervalului QTc și palpitații), comparativ cu tratamentul cu salmeterol sau ketoconazol în monoterapie (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate efecte semnificative clinic asupra tensiunii arteriale, ritmului cardiac, glicemiei și nivelului de potasiu din sânge. Administrarea concomitentă de ketoconazol nu a determinat creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare pentru salmeterol sau creșterea acumulării de salmeterol după doze repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscul potențial crescut de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol. Este probabil să existe un risc similar de interacțiune cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, telitromicină, ritonavir).

Inhibitori moderați ai CYP 3A4

Administrarea concomitentă de eritromicină (500 mg oral de trei ori pe zi) și salmeterol (50 micrograme inhalator de două ori pe zi) la 15 subiecți sănătoși timp de 6 zile, a determinat o creștere mică, dar nu semnificativă statistic, a expunerii la salmeterol (de 1,4 ori a C_{max} și de 1,2 ori ASC). Administrarea concomitentă de eritromicină nu a fost asociată cu reacții adverse grave.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există date la om. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidențiat niciun efect al salmeterolului sau al propionatului de fluticazonă asupra fertilității.

Sarcina

O cantitate mare de date cu privire la femeile gravide (mai mult de 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu indică toxicitate malformativă sau feto/neonatală legată de Zoreeda Ciphaler. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere după administrarea agoniștilor β_2 -adrenergici și a glucocorticosteroidilor (vezi pct. 5.3).

Administrarea Zoreeda Ciphaler la femeile gravide trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul așteptat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

În tratamentul femeilor gravide trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de propionat de fluticazonă necesară pentru a menține controlul adecvat al astmului bronșic.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă salmeterolul și propionatul de fluticazonă/metaboliții acestora se excretă în laptele uman.

Studiile au arătat că salmeterolul și propionatul de fluticazonă și metaboliții lor sunt excretați în laptele șobolanilor femele care alăptează.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Zoreeda Ciphaler având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zoreeda Ciphaler nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje cu excepția cazului în care apar reacții adverse, cum ar fi vederea încețoșată.

4.8 Reacții adverse

Deoarece Zoreeda Ciphaler conține salmeterol și propionat de fluticazonă, sunt de așteptat să apară aceleași reacții adverse, ca tip și severitate, ca pentru fiecare substanță activă în parte. Nu au apărut evenimente adverse suplimentare după administrarea concomitentă a celor două substanțe active.

Evenimentele adverse asociate cu administrarea salmeterol/propionat de fluticazonă sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite în felul următor: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele

disponibile). Frecvențele au fost obținute din datele studiilor clinice. Incidența în grupul placebo nu a fost luată în considerare.

Aparate, sisteme și organe	Evenimente adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Candidoză orală și faringiană Pneumonie (la pacienții cu BPOC) Bronșită Candidoză esofagiană	Frecvente Frecvente ^{1, 3, 5} Frecvente ^{1, 3} Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări: Reacții de hipersensibilitate cutanată Angioedem (în principal edem facial și orofaringian) Simptome respiratorii (dispnee) Simptome respiratorii (bronhospasm) Reacții anafilactice, incluzând șoc anafilactic	Mai puțin frecvente Rare Mai puțin frecvente Rare Rare
Tulburări endocrine	Sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie a glandelor suprarenale, întârziere a creșterii la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase	Rare ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie Hiperglicemie	Frecvente ³ Mai puțin frecvente ⁴
Tulburări psihice	Anxietate Tulburări de somn Modificări de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie și iritabilitate (mai ales la copii) Depresie, agresivitate (mai ales la copii)	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Tremor	Foarte frecvente ¹ Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă Glaucom Vedere încetoșată	Mai puțin frecvente Rare ⁴ Cu frecvență necunoscută ⁴
Tulburări cardiace	Palpitații Tahicardie Aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole) Fibrilație atrială Angină pectorală	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită Iritație faringiană Răgușeală/disfonie Sinuzită Bronhospasm paradoxal	Foarte frecvente ^{2, 3} Frecvente Frecvente Frecvente ^{1, 3} Rare ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Contuzii	Frecvente ^{1, 3}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare Fracturi traumatice Artralgi Mialgii	Frecvente Frecvente ^{1, 3} Frecvente Frecvente

1. Reacții adverse raportate frecvent cu placebo

2. Reacții adverse raportate foarte frecvent cu placebo

3. Reacții adverse raportate pe o perioadă de 3 ani într-un studiu în BPOC

4. Vezi pct. 4.4
5. Vezi pct. 5.1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții adverse asociate tratamentului cu β_2 -agoniști, cum sunt: tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării regulate.

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune și trebuie administrat imediat. Administrarea Zoreeda Ciphaler trebuie oprită imediat, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, trebuie instituită o terapie alternativă.

Din cauza propionatului de fluticazonă, la unii pacienți poate să apară răgușeală și candidoză orofaringiană și, rareori, candidoză esofagiană. La acești pacienți, atât răgușeala, cât și incidența candidozei orofaringiene pot fi reduse prin clătirea cu apă a cavității bucale și/sau periajul dinților după inhalarea medicamentului. În timpul tratamentului cu Zoreeda Ciphaler, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

Copii și adolescenți

Efectele sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia glandelor suprarenale și întârziere în creștere la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii pot prezenta, de asemenea, anxietate, tulburări de somn și modificări comportamentale, inclusiv hiperactivitate și iritabilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu sunt disponibile date din studiile clinice privind supradozajul cu Zoreeda Ciphaler, cu toate acestea, date despre supradozajul cu fiecare substanță activă în parte sunt prezentate mai jos:

Semnele și simptomele supradozajului cu salmeterol sunt amețeală, creșterea tensiunii arteriale sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu Zoreeda Ciphaler trebuie întreruptă datorită supradozajului componentei β -agoniste a medicamentului, trebuie avută în vedere administrarea de terapie steroidiană de substituție adecvată. În plus, poate apărea hipokaliemia și, prin urmare, trebuie monitorizate concentrațiile serice de potasiu. Trebuie luată în considerare refacerea rezervei de potasiu.

Acut

Inhalarea acută a unor doze de propionat de fluticazonă mai mari decât cele recomandate poate determina inhibarea temporară a funcției glandelor suprarenale. Aceasta nu necesită intervenție de

urgență, având în vedere că funcția glandelor suprarenale revine la nivelul normal în câteva zile, lucru demonstrat prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de cortizol.

Supradozaj cronic cu propionat de fluticazonă inhalator

Trebuie monitorizată funcția corticosuprarenalei și poate fi necesară inițierea tratamentului cu un corticosteroid sistemic. După stabilizare, tratamentul trebuie continuat cu un corticosteroid inhalator în doza recomandată. Vezi pct. 4.4 - risc de supresie corticosuprarenaliană.

Tratament

În cazul supradozajului acut, cât și cronic cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu Zoreeda Ciphaler trebuie continuat cu doze adecvate pentru controlul simptomatologiei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Adrenergice în asociere cu corticosteroizi sau alte medicamente, excluzând anticolinergice, codul ATC: R03AK06

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Zoreeda Ciphaler conține salmeterol și propionat de fluticazonă, care au moduri de acțiune diferite. Mecanismele de acțiune ale celor două substanțe active sunt prezentate mai jos.

Salmeterol

Salmeterolul este un agonist β_2 -adrenergic selectiv, cu durată lungă de acțiune (12 ore), cu catenă laterală lungă, care se leagă de exo-situsul receptorului.

Salmeterolul produce un efect bronhodilatator cu durată mai lungă, de cel puțin 12 ore, față de dozele recomandate de agonști β_2 -adrenergici clasici cu durată scurtă de acțiune.

Propionat de fluticazonă

Propionatul de fluticazonă administrat prin inhalare în dozele recomandate are acțiune glucocorticoidă antiinflamatorie la nivel pulmonar, având ca rezultat reducerea simptomelor și exacerbărilor astmului bronșic, cu mai puține reacții adverse decât în cazul administrării sistemice a corticosteroizilor.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice cu salmeterol și propionat de fluticazonă sub formă de pulbere pentru inhalat în astmul bronșic

Un studiu cu durata de 12 luni (Obținerea unui Control Optim al Astmului Bronșic – Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), la 3416 pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent a comparat siguranța și eficacitatea salmeterolului și propionatului de fluticazonă pulbere de inhalat față de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru a determina dacă au fost atinse obiectivele obținerii controlului astmului bronșic. Dozele de tratament au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni până când s-a atins concentrația care a realizat ***controlul total* sau până când s-a atins doza maximă admisă în studiu. Studiul GOAL a evidențiat că mai mulți dintre pacienții tratați cu salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat au obținut controlul astmului bronșic comparativ cu pacienții tratați numai cu CSI (corticosteroid inhalator) și acest control a fost atins la o doză mai mică de corticosteroid.

*Controlul bun al astmului bronșic a fost atins mai rapid la pacienții tratați cu salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu cei tratați cu CSI administrat în monoterapie. Timpul necesar pentru ca 50% dintre pacienți să obțină o primă săptămână de ‘control bun’ a fost de 16 zile pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu 37 zile pentru pacienții tratați numai cu CSI. Pentru subgrupul de pacienți cu astm bronșic neexpuși anterior la un steroid, timpul necesar pentru obținerea unei săptămâni de ‘control bun’ a fost de 16 zile pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu 23 zile pentru pacienții tratați numai cu CSI.

Rezultatele globale ale studiului au arătat:

Procentul pacienților care ating *Control bun (CB) și **Control total (CT) al astmului bronșic după 12 luni				
Tratament anterior studiului	Salmeterol/PF		PF	
	CB	CT	CB	CT
Fără CSI (BADSA – beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune în monoterapie)	78%	50%	70%	40%
Doză mică de CSI (≤ 500 micrograme DPB – dipropionat de beclometazonă sau echivalentul acesteia/zi)	75%	44%	60%	28%
Doză medie de CSI (> 500 până la 1000 micrograme DPB sau echivalentul acesteia/zi)	62%	29%	47%	16%
Rezultatele globale din cele 3 niveluri de tratament	71%	41%	59%	28%

* Control bun al astmului bronșic; scor al simptomelor mai mare de 1 (scorul 1 al simptomelor definit ca „simptome cu o durată scurtă în timpul zilei”) în mai puțin de sau egal cu 2 zile, utilizare de BADSA în mai puțin de sau egal cu 2 zile și mai puțin de sau egal cu 4 ocazii/săptămână, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare sau egal cu 80 % din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei

** Control total al astmului bronșic; fără simptome, fără utilizare de BADSA, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare sau egal cu 80 % din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei.

Rezultatele acestui studiu sugerează că salmeterolul și propionatul de fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme pulbere de inhalat, administrat de două ori pe zi, poate fi avut în vedere ca tratament de întreținere inițial la pacienții cu astm bronșic persistent moderat, pentru care controlul rapid al astmului bronșic este esențial (vezi pct. 4.2).

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat cu 318 pacienți cu astm bronșic persistent, cu vârsta ≥ 18 ani, a evaluat siguranța și tolerabilitatea a două inhalări de două ori pe zi (doză dublă) de salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea inhalărilor de salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat din fiecare concentrație, timp de până la 14 zile, a determinat o creștere mică a evenimentelor adverse asociate β -agoniștilor (tremor: un pacient [1 %] comparativ cu 0, palpitații: 6 [3 %] comparativ cu 1 [< 1 %], crampe musculare: 6 [3 %] comparativ cu 1 [< 1 %]) și o incidență similară a evenimentelor adverse asociate corticosteroizilor inhalatori (de exemplu, candidoză orală: 6 [6 %] comparativ cu 16 [8 %], răgușeală: 2 [2 %] comparativ cu 4 [2 %]), comparativ cu o singură inhalare, de două ori pe zi. Creșterea mică în frecvența evenimentelor adverse asociate β -agoniștilor, trebuie luată în considerare dacă medicul are în vedere dublarea dozei de salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat la pacienți adulți care necesită tratament suplimentar pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

Studii clinice cu salmeterol și propionat de fluticazonă în BPOC

Studiul TORCH, desfășurat pe o perioadă de 3 ani, a investigat efectul tratamentului cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50/500 micrograme pulbere de inhalat, de două ori pe zi, salmeterol 50 micrograme pulbere de inhalat de două ori pe zi, propionat de fluticazonă (PF) 500 micrograme pulbere de inhalat de două ori pe zi sau placebo, asupra mortalității de toate cauzele, la pacienții cu BPOC. Pacienții cu BPOC cu FEV₁ (pre-bronhodilatator) < 60 % din valoarea normală prezisă, au fost randomizați la medicație, în regim dublu-orb. Pe parcursul studiului, pacienților li s-a permis utilizarea terapiei uzuale în BPOC, cu excepția altor corticosteroizi inhalatori, bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune și a corticosteroizilor sistemici, administrați pe termen lung. Statusul de supraviețuire la 3 ani a fost determinat pentru fiecare pacient, indiferent dacă acesta s-a retras sau nu din tratamentul de studiu. Criteriul final de evaluare principal din studiu a fost reprezentat de reducerea mortalității de toate cauzele, la 3 ani, pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	Salmeterol și propionat de fluticazonă 50/500 N = 1533
Mortalitate de toate cauzele la 3 ani				
Număr de decese (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Rata riscului comparativ cu placebo (ÎÎ) Valoare 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 ¹
Rata riscului salmeterol și propionate de fluticazonă 50/500 comparativ cu componentele (ÎÎ) Valoarea p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
1. Valoare p ne semnificativă după ajustare pentru 2 analize interimare efectuate asupra comparației criteriului final principal de eficacitate printr-o analiză de tip log-rank stratificată în funcție de statusul de fumător				

S-a observat îmbunătățirea ratei de supraviețuire la pacienții tratați cu salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu placebo, pe parcursul celor 3 ani; totuși, aceasta nu a atins nivelul semnificativ statistic $p \leq 0,05$.

Procentul de pacienți care au decedat de-a lungul celor 3 ani, din cauze legate de BPOC, a fost de 6,0% pentru grupul la care s-a administrat placebo, 6,1% pentru salmeterol, 6,9% pentru PF și de 4,7% pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat.

Numărul mediu de exacerbări moderate până la severe pe an a fost semnificativ redus prin administrarea de salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat, comparativ cu tratamentul cu salmeterol, PF și administrare placebo (incidența medie în grupul cu salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat 0,85 comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu PF și 1,13 în grupul cu placebo). Aceasta presupune o reducere a incidenței exacerbărilor moderate până la severe de 25% (ÎÎ 95%: 19% până la 31%; $p < 0,001$) comparativ cu placebo, 12% comparativ cu salmeterol (ÎÎ 95%: 5% până la 19%, $p = 0,002$) și 9% comparativ cu PF (ÎÎ 95%: 1% până la 16%, $p = 0,024$). Salmeterol și PF au redus semnificativ ratele de exacerbare comparativ cu placebo, cu 15% (ÎÎ 95%: 7% până la 22%; $p < 0,001$) și 18% (ÎÎ 95%: 11% până la 24%; $p < 0,001$).

Calitatea vieții relațională cu sănătatea măsurată prin Chestionarul respirator St. George (SGRQ) s-a îmbunătățit la toate tratamentele cu substanțe active, comparativ cu administrare placebo. Ameliorarea medie pe parcursul a trei ani pentru tratament cu salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu administrare placebo a fost -3,1 unități (ÎÎ 95%: -4,1 până la -2,1; $p < 0,001$), comparativ cu tratamentul cu salmeterol a fost -2,2 unități ($p < 0,001$) și comparativ cu tratamentul cu

PF a fost -1,2 unități ($p=0,017$). O reducere cu 4 unități se consideră relevantă din punct de vedere clinic.

Probabilitatea estimată la 3 ani de apariție a pneumoniei, raportată ca reacție adversă, a fost de 12,3% pentru placebo, 13,3% pentru salmeterol, 18,3% pentru PF și 19,6% pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat (risc relativ pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu placebo: 1,64, ÎI 95%: 1,33 până la 2,01, $p<0,001$). Nu a existat nicio creștere a numărului de decese cauzate de pneumonie; decesele survenite în timpul tratamentului, concluzia fiind că au fost cauzate în principal de pneumonie, au fost 7 pentru placebo, 9 pentru salmeterol, 13 pentru PF și 8 pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind probabilitatea de fracturi osoase (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% PF și 6,3% salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat; risc relativ pentru salmeterol și propionat de fluticazonă pulbere de inhalat comparativ cu placebo: 1,22, ÎI 95%: 0,87 până la 1,72, $p=0,248$).

Studiile clinice controlate cu placebo, desfășurate pe durata a 6 și 12 luni, au arătat că utilizarea regulată de salmeterol și propionat de fluticazonă 50/500 micrograme pulbere de inhalat îmbunătățește funcția plămânilor și reduce dispneea și utilizarea medicamentelor pentru ameliorarea simptomatologiei respiratorii.

Studiile SCO40043 și SCO100250 au fost studii randomizate, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele, reproductibile, de comparare a efectului salmeterol și propionat de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi (doză neaprobăată pentru tratamentul BPOC în Uniunea Europeană) cu salmeterol 50 micrograme administrat de două ori pe zi asupra incidenței anuale de exacerbări moderate/severe la subiecții cu BPOC cu valoarea FEV_1 mai mică de 50% din cea previzionată și exacerbări în antecedente. Exacerbările moderate/severe au fost definite ca agravarea simptomelor care necesită tratament cu corticosteroizi administrați pe cale orală și/sau antibiotice sau spitalizare.

Studiile au avut o perioadă de pregătire cu durata de 4 săptămâni, pe parcursul căreia toți subiecții au utilizat salmeterol/PF 50/250 în regim deschis pentru standardizarea farmacoterapiei pentru BPOC și stabilizarea bolii înainte de randomizare la medicamentul de studiu în regim orb, pentru 52 săptămâni. Subiecții au fost randomizați în proporție de 1:1 la salmeterol/PF 50/250 (IdT total $n=776$) sau la salmeterol (IdT total $n=778$). Înainte de pregătire, subiecții au întrerupt utilizarea medicamentelor anterioare pentru BPOC, cu excepția bronhodilatatoarelor cu acțiune de scurtă durată. Utilizarea concomitentă a bronhodilatatoarelor cu acțiune de lungă durată, administrate prin inhalare (β_2 -agonist și anticolinergic), a medicamentelor care conțin combinația ipratropium/salbutamol, a β_2 -agoniștilor administrați pe cale orală și a medicamentelor care conțin teofilină nu a fost permisă în perioada de tratament. Corticosteroizii administrați pe cale orală și antibioticele au fost permise pentru tratamentul acut al exacerbărilor BPOC, cu instrucțiuni specifice de utilizare. Subiecții au utilizat salbutamol la nevoie pe toată durata studiilor.

Rezultatele ambelor studii au arătat că tratamentul cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50/250 pulbere de inhalat a determinat o incidență anuală semnificativ mai redusă a exacerbărilor moderate/severe ale BPOC comparativ cu salmeterol (SCO40043: 1,06, respectiv 1,53 per subiect pe an, proporția incidenței de 0,70, ÎI 95%: 0,58 până la 0,83, $p<0,001$; SCO100250: 1,10, respectiv 1,59 per subiect pe an, proporția incidenței de 0,70, ÎI 95%: 0,58 până la 0,83, $p<0,001$). Constatările pentru criteriile secundare de eficacitate (timpul scurs până la prima exacerbare moderată/severă, incidența anuală a exacerbărilor care necesită corticosteroizi administrați pe cale orală și valoarea FEV_1 diminuează (AM), înainte de administrarea dozei) au favorizat semnificativ administrarea de salmeterol și propionat de fluticazonă 50/250 micrograme pulbere de inhalat de două ori pe zi, față de administrarea de salmeterol. Tipul reacțiilor adverse a fost similar, cu excepția unei incidențe mai crescute a pneumoniilor și a reacțiilor adverse locale cunoscute (candidoză și disfonie) la grupul tratat cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50/250 micrograme pulbere de inhalat de două ori pe zi, comparativ cu salmeterol. Au fost raportate evenimente asociate pneumoniei la 55 (7%) subiecți din grupul tratat cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50/250 micrograme pulbere de inhalat de două ori pe zi și la 25 (3%) din grupul tratat cu salmeterol. Incidența crescută a pneumoniei raportate în grupul tratat cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50/250 micrograme pulbere de inhalat de două

ori pe zi pare să aibă o magnitudine similară cu incidența raportată după tratamentul cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50/500 micrograme pulbere de inhalat de două ori pe zi din studiul TORCH.

Astm bronșic

Studiul multicentric de cercetare a astmului bronșic cu salmeterol (SMART)

Studiul multicentric de cercetare a salmeterolului în astmul bronșic (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART) a fost un studiu cu durata de 28 săptămâni desfășurat în SUA, care a evaluat siguranța salmeterolului comparativ cu placebo adăugat la terapia obișnuită la subiecții adulți și adolescenți. Deși nu au existat diferențe semnificative în criteriul final de evaluare principal al numărului combinat de decese de cauză respiratorie și experiențe respiratorii cu risc vital, studiul a arătat o creștere semnificativă a deceselor legate de astmul bronșic la pacienții la care s-a administrat salmeterol (13 decese din 13176 pacienți tratați cu salmeterol față de 3 decese din 13179 pacienți tratați cu placebo). Studiul nu a fost conceput pentru a evalua impactul administrării concomitente de corticosteroizi inhalatori și doar 47 % dintre subiecți au raportat utilizarea CSI la momentul inițial.

Eficacitatea și siguranța clinică salmeterol-PF față de PF în monoterapie în astmul bronșic

Au fost realizate două studii multicentrice de 26 săptămâni pentru a compara siguranța și eficacitatea salmeterolului-PF față de PF în monoterapie, unul la subiecți adulți și adolescenți (studiul AUSTRI) și celălalt la subiecți copii cu vârsta cuprinsă între 4-11 ani (studiul VESTRI). Pentru ambele studii, subiecții înscriși au avut astm bronșic persistent moderat până la sever, cu istoric de spitalizare asociată cu astmul bronșic sau exacerbarea astmului bronșic în anul precedent. Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost de a determina dacă adăugarea de BADLA la terapia cu CSI (salmeterol-PF) nu a fost inferioară față de CSI (PF) în monoterapie în ceea ce privește riscul de evenimente grave legate de astmul bronșic (spitalizare asociată astmului bronșic, intubație endotraheală și deces). Un obiectiv secundar de eficacitate al acestor studii a fost de a evalua dacă terapia cu CSI/BADLA (salmeterol-PF) a fost superioară terapiei cu CSI (PF) în monoterapie în ceea ce privește exacerbarea severă a astmului bronșic (definită ca deteriorare a astmului bronșic care necesită utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru cel puțin 3 zile sau o internare în spital sau vizită în departamentul de urgență din cauza astmului bronșic care necesită corticosteroizi sistemici).

Un total de 11679 și 6208 subiecți au fost randomizați și au primit tratament în studiile AUSTRI și respectiv VESTRI. Pentru criteriul principal de evaluare a siguranței, s-a realizat non-inferioritatea pentru ambele studii (vezi Tabelul de mai jos).

Evenimente grave legate de astm bronșic în studiile AUSTRI și VESTRI cu durata de 26 săptămâni

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF în monoterapie (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF în monoterapie (n = 3101)
Criteriu de evaluare compus (Spitalizare asociată astmului bronșic, intubație endotraheală sau deces)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Raport de risc pentru Salmeterol-PF/PF (Î 95%)	1029 (0,638-1,662) ^a		1285 (0,726-2,272) ^b	
Deces	0	0	0	0
Spitalizare asociată astmului bronșic	34	33	27	21
Intubare endotraheală	0	2	0	0

- a. Dacă estimarea superioară cu Î 95 % pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, atunci a fost încheiată ne-inferioritatea.
- b. Dacă estimarea superioară cu Î 95 % pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,675, atunci a fost încheiată ne-inferioritatea.

Pentru criteriu final de evaluare secundar de eficacitate, a fost observată reducerea timpului până la prima exacerbare a astmului bronșic pentru salmeterol-PF față de PF în ambele studii, totuși doar AUSTRI a fost semnificativ statistic:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF în monoterapie (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF în monoterapie (n = 3101)
Număr de subiecți cu exacerbarea astmului bronșic	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Raport de risc pentru Salmeterol-PF/PF (Î 95%)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Medicamente care conțin propionat de fluticazonă, în astmul bronșic în timpul sarcinii

Un studiu epidemiologic retrospectiv observațional de cohortă, care a utilizat înregistrări electronice de sănătate din Marea Britanie, a fost efectuat pentru a evalua riscul de malformații congenitale majore (MCM) după expunerea în primul trimestru la PF inhalator în monoterapie și salmeterol-PF comparativ cu CSI care nu conțin PF (CSI non-PF). În acest studiu nu a fost inclus un comparator placebo.

În cadrul coortei cu astm bronșic de 5362 sarcini expuse în primul trimestru la CSI, au fost identificate 131 MCM diagnosticate; 1612 (30 %) au fost expuse la PF sau salmeterol-PF, din care au fost identificate 42 MCM diagnosticate. Raportul cotelor ajustat pentru MCM diagnosticate până la 1 an a fost de 1,1 (Î 95 %: 0,5 până la 2,3) pentru femeile expuse la PF față de cele expuse la CSI non-PF cu astm bronșic moderat și de 1,2 (Î 95 %: 0,7 până la 2,0) pentru femeile cu astm bronșic considerabil până la sever. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește riscul de MCM după expunerea în primul trimestru la PF în monoterapie față de salmeterol-PF. Riscurile absolute ale MCM în straturile de severitate a astmului bronșic au variat între 2,0 și 2,9 la 100 sarcini expuse la PF, fiind comparabile cu rezultatele unui studiu efectuat la 15840 sarcini neexpuse la terapiile pentru astm bronșic din baza de date de medicină generală (General Practice Research Database) (2,8 evenimente MCM la 100 sarcini).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În scopuri farmacocinetice, fiecare componentă poate fi considerată separat.

Salmeterol

Salmeterolul acționează local în plămân, prin urmare, concentrațiile plasmatice nu indică efecte terapeutice. În plus, există numai date limitate disponibile privind farmacocinetica salmeterolului din cauza dificultăților tehnice de dozare a medicamentului în plasmă datorită concentrațiilor plasmatice scăzute la doze terapeutice (aproximativ 200 picograme/ml sau mai puțin) obținute după administrarea prin inhalare.

Propionat de fluticazonă

Biodisponibilitatea absolută a unei doze unice de propionat de fluticazonă administrate prin inhalare la

subiecții sănătoși variază între aproximativ 5 și 11% din doza nominală, în funcție de dispozitivul de inhalare utilizat. La pacienții cu astm bronșic sau BPOC s-a observat un grad mai redus de expunere sistemică la propionatul de fluticazonă administrat prin inhalare.

Absorbția sistemică se realizează în principal la nivel pulmonar, este inițial rapidă și apoi prelungită. O cantitate din doza inhalată poate fi înghițită, dar contribuie în măsură minimă la expunerea sistemică, datorită hidrosolubilității reduse și metabolizării presistemice, ceea ce determină o disponibilitate orală sub 1%. Există o creștere liniară a expunerii sistemice, odată cu creșterea dozei inhalate.

Distribuția propionatului de fluticazonă se caracterizează printr-un clearance plasmatic crescut (1150 ml/minut), un volum mare de distribuție la starea de echilibru (aproximativ 300 l) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 8 ore.

Legarea de proteinele plasmatică este de 91%.

Propionatul de fluticazonă se elimină foarte rapid din circulația sistemică. Principala cale o reprezintă metabolizarea într-un metabolit inactiv cu acid carboxilic, prin intermediul izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450. De asemenea, au fost observați alți metaboliți neidentificați în materiile fecale.

Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil. Mai puțin de 5% din doză se elimină în urină, în principal sub formă de metaboliți. Cea mai mare parte din doză se elimină în materiile fecale, sub formă de metaboliți și de medicament în formă nemodificată.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a utilizat date ce provin din 9 studii clinice controlate ce au utilizat dispozitive diferite (Diskus, inhalator cu doză măsurată), care au inclus 350 pacienți cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 4 și 77 ani (174 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani) s-a constatat o expunere sistemică mai mare la propionatul de fluticazonă în urma tratamentului cu salmeterol și propionat de fluticazonă Diskus 50/100 micrograme comparativ cu propionat de fluticazonă Diskus 100 micrograme.

Raportul mediei geometrice [IÎ 90 %] pentru comparația dintre salmeterol/propionat de fluticazonă și cel de propionat de fluticazonă Diskus la copii și adolescenți/populația adultă

<i>Tratament (test vs. ref)</i>	<i>Populație</i>	<i>ASC</i>	<i>C_{max}</i>
<i>Salmeterol/ propionat de fluticazonă Diskus 50/100 Propionat de fluticazonă Diskus 100</i>	<i>Copii (4 - 11 ani)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Salmeterol/ propionat de fluticazonă Diskus 50/100 Propionat de fluticazonă Diskus 100</i>	<i>Adolescenți/Adulți (≥12ani)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Efectul după 21 zile de tratament cu inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă 25/50 micrograme (2 inhalări de două ori pe zi, cu sau fără dispozitiv de tip „spacer”) sau cu salmeterol/propionat de fluticazonă Diskus 50/100 micrograme (1 inhalare de două ori pe zi) a fost evaluat la 31 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani, cu astm bronșic ușor. Expunerea sistemică la salmeterol a fost similară pentru inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă, pentru inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă cu dispozitiv de tip „spacer” și pentru salmeterol/propionat de fluticazonă Diskus (126 pg×oră/ml [IÎ 95 %: 70, 225], 103 pg×oră/ml [IÎ 95 %: 54, 200] și respectiv 110 pg×oră/ml [IÎ 95 %: 55, 219]).

Expunerea sistemică la propionatul de fluticazonă a fost similară pentru inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă cu dispozitiv de tip „spacer” (107 pg×oră/ml [IÎ 95 %: 45,7,

252,2]) și salmeterol/propionat de fluticazonă Diskus (138 pg×oră/ml [Î 95 %: 69,3, 273,2]), dar mai mic pentru inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă (24 pg×oră/ml [Î 95 %: 9,6, 60,2]).

5.3 Date preclinice de siguranță

Singurele motive de îngrijorare în legătură cu siguranța pentru utilizarea la om, obținute din studiile efectuate la animale cu salmeterol și propionat de fluticazonă administrate separat, au fost efectele asociate cu acțiunile farmacologice exagerate.

În studiile privind reproducerea la animale, s-a arătat că glucocorticosteroidii provoacă malformații (buză de iepure, malformații osoase). Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale pe animale nu par a fi relevante pentru om, la dozele recomandate. Studiile la animale privind tratamentul cu salmeterol au arătat toxicitate embriofetală numai la niveluri ridicate de expunere. În urma administrării concomitente, la șobolan au fost detectate incidențe crescute ale arterei ombilicale transpuse și osificarea incompletă a osului occipital la doze asociate cu anomalii induse de glucocorticoizi. Nici salmeterol xinafoate sau propionatul de fluticazonă nu au arătat vreun potențial de toxicitate genetică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat (care conține proteine din lapte).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

A se utiliza în decurs de 2 luni de la deschiderea săculețului din folie.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se refrigera sau congela.

A se păstra inhalatorul deschis la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zoreeda Ciphaler este furnizat sub formă de dispozitiv de inhalat din plastic de culoare roșie rubinie-albă, care conține o folie termosudată cu 60 de blistere.

Inhalatorul este ambalat într-un săculeț din folie laminată de aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Inhalatorul eliberează o pulbere care este inhalată în plămâni. Un indicator de doză de pe inhalator indică numărul de doze rămase. Pentru instrucțiuni de utilizare detaliate, consultați prospectul cu informații pentru utilizator.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amring Farma S.R.L.
Bulevardul Mircea Eliade nr. 7
Bloc 1, etaj 1, ap. 3, sectorul 1, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14982/2023/01
14983/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023