

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Everio Airmaster 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat unidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare inhalare (doza care este eliberată prin piesa bucală) administrează o doză de salmeterol 43 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 432 micrograme. Aceasta corespunde unei doze premăsurate de salmeterol 50 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 500 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare doză eliberată conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) aproximativ 13 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat unidoză.

Dispozitiv de inhalat din plastic care conține o folie termosudată cu 60 de blistere plasate la distanțe regulate. Fiecare blister conține pulberea de inhalat unidoză de culoare albă până la albicioasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Everio Airmaster este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Astm bronșic

Everio Airmaster 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)

Everio Airmaster este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC, cu un VEMS < 60 % din valoarea prezisă normală (pre-bronhodilatator) și antecedente de exacerbari 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, Everio Airmaster 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 Everio Airmaster pe care o primesc rămâne cea optimă; doza va fi modificată numai la recomandarea medicului. **Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză la care se menține controlul simptomatologiei. În cazul în care controlul simptomatologiei este menținut prin două administrări zilnice de salmeterol-propionat de fluticazonă în cea mai mică concentrație disponibilă, următoarea etapă poate include încercarea de a administra un corticosteroid inhalator în monoterapie.** Ca alternativă, pacienții care necesită un β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune pot fi trecuți la Everio Airmaster administrat în priză unică zilnică dacă, în opinia medicului care prescrie tratamentul, ar fi adecvat pentru menținerea controlului asupra bolii. În eventualitatea administrării unei singure prize 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 Everio Airmaster 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 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă administrată prin inhalare de două ori pe zi.

Administrarea Everio Airmaster ca tratament de probă inițial poate fi avută în vedere pentru o perioadă scurtă de timp la adulți sau adolescenți cu forme moderate de astm bronșic persistent (definite ca simptome zilnice, utilizare zilnică de medicație bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și obstrucție bronșică moderată până la severă), la care este esențială obținerea unui control rapid asupra simptomatologiei. În aceste situații, doza inițială recomandată este de o doză de salmeterol 50 micrograme și propionat de fluticazonă 100 micrograme, administrată prin inhalare de două ori pe zi. Când se ajunge la menținerea controlului asupra astmului bronșic, tratamentul trebuie reevaluat și se va lua în considerare reducerea treptată până la utilizarea unui corticosteroid inhalator în monoterapie. Monitorizarea periodică a pacienților atunci când schema de tratament este redusă este importantă.

Nu a fost stabilit un beneficiu terapeutic clar comparativ cu administrarea prin inhalare a propionatului de fluticazonă în monoterapie ca tratament de întreținere inițial, în absența a unuia sau două criterii de severitate. În general, corticosteroizii inhalatori reprezintă tratamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților.

Everio Airmaster nu este destinat tratamentului inițial al astmului bronșic ușor.

Copii și adolescenți

Everio Airmaster nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani. Siguranța și eficacitatea Everio Airmaster la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (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 Everio Airmaster la pacienți cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Administrare prin inhalare.

Instruirea necesară

Everio Airmaster trebuie utilizat în mod corect pentru obținerea tratamentului eficient. Toți pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție prospectul și să urmeze instrucțiunile de utilizare așa cum sunt detaliate în prospect. Toți pacienții trebuie instruiți de către profesionistul din domeniul sănătății care efectuează prescrierea privind modul de utilizare a Everio Airmaster, în special la prima utilizare a acestui inhalator. Aceasta are rolul de a asigura faptul că aceștia înțeleg cum să utilizeze inhalatorul în mod corect.

Utilizarea Everio Airmaster urmează trei pași simpli, prezentați mai jos:

1. Dispozitivul se deschide prin apăsarea pediciei de siguranță de culoare roșie și se încarcă prin glisarea capacului de culoare mov (pentru concentrația 50/500 micrograme) al piesei bucale până când se aude un „clic”.
2. Pacientul trebuie să expire în prealabil. Piesa bucală este introdusă apoi în gură cu buzele strânse în jurul ei. Doza poate fi inhalată în acest moment prin inhalator, inspirând constant și adânc. Inhalatorul este apoi scos din gură și pacientul trebuie să își țină respirația timp de aproximativ 10 secunde sau atât cât este confortabil.
3. Pacientul trebuie instruit să expire apoi ușor și să închidă capacul inhalatorului până când se aude un „clic”.

Pacienții trebuie sfătuiți, de asemenea, să își clătească după aceea gura cu apă și să scuipe și/sau să se spele pe dinți după inhalare.

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

Everio Airmaster nu trebuie utilizat pentru a trata simptomele acute de astm bronșic, în acest caz fiind necesară administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată. Pacienții trebuie sfătuiți să păstreze tot timpul asupra lor un inhalator necesar pentru tratamentul de calmare a unei crize de astm bronșic.

Tratamentul cu Everio Airmaster nu trebuie inițiat în timpul unei exacerbari sau dacă pacienții prezintă o agravare semnificativă sau o deteriorare acută a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu Everio Airmaster pot să apară evenimente adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbări. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului dacă nu se mai realizează controlul simptomelor astmului bronșic sau acestea se agravează după inițierea tratamentului cu Everio Airmaster.

Creșterea necesității de utilizare a medicației de calmare a crizei (bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune) sau diminuarea răspunsului la aceasta 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 Everio Airmaster. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe parcursul reducerii tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Everio Airmaster (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 ceară asistență medicală dacă prezintă deteriorarea simptomelor sub tratament cu Everio Airmaster.

Încetarea terapiei

Tratamentul cu Everio Airmaster nu trebuie oprit brusc la pacienții cu astm bronșic, din cauza riscului de exacerbare a afecțiunii. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului. La pacienții cu BPOC, oprirea tratamentului se poate asocia de asemenea cu decompensări simptomatice și trebuie făcută sub supravegherea unui medic.

Atenție în cazul bolilor speciale

Similar tuturor medicațiilor care conțin corticosteroizi inhalatori, Everio Airmaster 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 instituit cu promptitudine tratamentul corespunzător.

Efecte cardiovasculare

Everio Airmaster poate determina, rareori, aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o ușoară scădere tranzitorie a concentrației serice de potasiu la administrarea de doze terapeutice mari. Everio Airmaster trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu tulburări cardiovasculare severe sau aritmii cardiace severe și la pacienți cu diabet zaharat, tireotoxicoză, hipokaliemie necorectată sau la pacienți predispuși să aibă concentrații serice scăzute de potasiu.

Hiperglicemie

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 Everio Airmaster trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, trebuie instituită o terapie alternativă.

Agoniști ai beta-2 adrenoreceptorilor

Au fost raportate reacții adverse farmacologice ale 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.

Excipienți

Everio Airmaster conține lactoză monohidrat aproximativ 13 miligrame/doză. 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.

Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Efectele sistemice pot să apară în cazul oricărui corticosteroid inhalator, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte au o probabilitate mai mică de apariție decât în cazul utilizării corticosteroizilor administrați oral. Reacțiile adverse sistemice care pot să apară includ sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, cataractă, glaucom, și mai rar, un palier de efecte psihologice și comportamentale, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți) (vezi subpunctul Copii și adolescenți de mai jos pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroizilor inhalatorii la copii și adolescenți). **Prin urmare, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod periodic și ca doza de corticosteroid inhalator să fie redusă la doza minimă la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic.**

Funcția glandelor suprarenale

Administrarea îndelungată de doze mari de corticosteroizi inhalatori poate determina supresia glandelor suprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută. De asemenea, au fost descrise cazuri foarte rare de apariție a supresiei glandelor suprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută în timpul tratamentului cu propionat de fluticazonă în doze cuprinse între 500 și 1000 micrograme. Insuficiența corticosuprarenală acută poate fi declanșată de anumite situații, incluzând: traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice reducere rapidă a dozei. Simptomatologia este în general vagă și poate să includă: anorexie, dureri abdominale, scădere în greutate, fatigabilitate, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, reducerea gradului de conștiență, hipoglicemie și convulsii. În perioadele de stres sau în timpul intervențiilor chirurgicale trebuie avut în vedere tratament suplimentar cu corticosteroizi administrați sistemic.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu propionat de fluticazonă ar trebui să reducă necesitatea administrării steroizilor orali, însă pacienții care sunt trecuți de la tratament cu steroizi orali pot rămâne cu riscul afectării rezervei suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție deosebită, iar funcția glandelor suprarenale trebuie să le fie monitorizată periodic. Pacienții care au necesitat în trecut terapie de urgență cu corticosteroizi în doze mari pot, de asemenea, prezenta un risc. Posibilitatea afectării reziduale trebuie avută întotdeauna în vedere în situațiile de urgență și în situații electivă care pot declanșa o stare de stres, fiind necesară luarea în considerare a instituirii unui tratament adecvat cu corticosteroizi. Gradul afectării suprarenale poate face necesară recomandarea medicului specialist înaintea intervențiilor electivă.

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 această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în toate studiile efectuate.

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, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Interacțiuni cu alte medicamente

Ritonavirul poate crește mult concentrațiile plasmatice ale propionatului de fluticazonă. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului când beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice corticosteroidiene. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții adverse sistemice la administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă cu alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

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 izoenzimei 3A4 a citocromului P450 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

Pot fi raportate tulburări de vedere la utilizarea de corticosteroizi sistemici și topici. Dacă un pacient prezintă simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea pacientului la un medic oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare cum este corioretinita seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate în urma utilizării de corticosteroizi sistemici și topici.

Copii și adolescenți

Everio Airmaster nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2).

Adolescenții cu vârsta < 16 ani tratați cu doze mari de propionat de fluticazonă (de regulă ≥ 1000 micrograme pe zi) pot prezenta un risc deosebit. Pot apărea efecte sistemice, în special la doze mari în tratament prelungit. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia glandelor suprarenale, insuficiență corticosuprarenală acută și întârzierea creșterii la adolescenți și, mai rar, un palier de efecte psihologice și comportamentale, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate. Trebuie avută în vedere trimiterea adolescentului la un medic pediatru specialist în boli respiratorii.

Se recomandă monitorizarea periodică a creșterii în înălțime a adolescenților cărora li se administrează tratament îndelungat cu corticosteroizi inhalatori. **Doza de corticosteroid inhalator trebuie redusă la cea mai mică doză cu care se menține un control eficient asupra astmului bronșic.**

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 xantini, 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.

În cadrul unui studiu privind interacțiunile efectuat la subiecți sănătoși, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal și ritonavir (un inhibitor foarte puternic al citocromului CYP3A4) în doze de 100 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă de câteva sute de ori, determinând scăderea marcată a cortizolemiei.

Pentru propionatul de fluticazonă administrat prin inhalare, informațiile privind aceste interacțiuni sunt inexistente, dar este de așteptat creșterea concentrației plasmatice a acestuia. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și supresie a glandelor suprarenale. Această asociere trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții 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 cortizolemiei 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. Administrarea concomitentă trebuie evitată 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 citocromului CYP3A4

Administrarea concomitentă de ketoconazol (400 mg administrat oral, 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 celorlalte 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, frecvenței cardiace, glicemiei și kaliemiei. Administrarea concomitentă de ketoconazol nu a crescut timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al salmeterolului sau acumularea de salmeterol după doze repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește 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 CYP 3A4 (cum sunt itraconazolul, telitromicina, ritonavirul).

Inhibitori moderați ai citocromului CYP3A4

Administrarea concomitentă de eritromicină (500 mg administrată oral, de trei ori pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat prin inhalare, de două ori pe zi) la 15 subiecți sănătoși, timp de 6 zile, a dus la o creștere mică, dar nu semnificativă statistic, a expunerii la salmeterol (de 1,4 ori a C_{max} și de 1,2 ori a 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

Conform unui număr mare de date (mai mult de 1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale asociate salmeterolului și propionatului de fluticazonă. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea de agoniști β_2 -adrenergici și de glucocorticosteroizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea Everio Airmaster în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic matern depășește orice risc potențial la 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 acestora se excretă în laptele șobolanilor.

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 Everio Airmaster având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

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

Everio Airmaster nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Deoarece Everio Airmaster 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 încetșată (vezi și pct. 4.4)	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 Artralgii 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 farmacologice 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 constante.

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 trebuie administrat imediat. Administrarea Everio Airmaster 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 Everio Airmaster, 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

Agencia 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

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

Salmeterol

Semnele și simptomele supradozajului cu salmeterol sunt amețală, creșterea tensiunii arteriale sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu Everio Airmaster 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.

Propionat de fluticazonă

Supradozaj acut cu propionat de fluticazonă: 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 plasmatiche de cortizol.

Supradozaj cronic cu propionat de fluticazonă: Trebuie monitorizată rezerva suprarenală și poate fi necesar tratament cu un corticosteroid sistemic. După stabilizare, tratamentul trebuie continuat cu un corticosteroid inhalator, în doza recomandată. Vezi pct. 4.4: risc de supresie a glandelor suprarenale.

În cazul supradozajului acut, cât și cronic cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu Everio Airmaster 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

Everio Airmaster 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 beta₂-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 agoniști beta₂-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

Studiile descrise mai jos (GOAL, TORCH și SMART) au fost efectuate cu aceeași (aceleași) asociere(i) în doză fixă de xinafoat de salmeterol și propionat de fluticazonă, dar a studiat un medicament autorizat anterior; studiile descrise nu au fost efectuate cu Everio Airmaster.

Studii clinice cu salmeterol/propionat de fluticazonă 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/propionatului de fluticazonă față de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru obținerea unui nivel prestabilit de control al astmului bronșic. Dozele de tratament au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni, până când s-a atins ** *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/propionat de fluticazonă au obținut controlul astmului bronșic comparativ cu pacienții tratați cu corticosteroid inhalator (CSI) administrat în monoterapie 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/propionat de fluticazonă comparativ cu pacienții tratați cu CSI administrat în monoterapie. Timpul necesar pentru ca 50 % dintre subiecți să obțină o primă săptămână de control bun a fost de 16 zile pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu 37 zile pentru pacienții tratați 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/propionat de fluticazonă comparativ cu 23 zile pentru pacienții tratați cu CSI.

Rezultatele globale ale studiului au arătat următoarele:

Procentul pacienților cu astm bronșic care ating * Control bun (CB) și ** Control total (CT) al astmului bronșic după 12 luni de tratament				
Tratament anterior studiului	Salmeterol/ propionat de fluticazonă		Propionat de fluticazonă	
	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/propionatul de fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme, 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/propionat de fluticazonă, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea inhalărilor de salmeterol/propionat de fluticazonă 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 pacienți [3 %] comparativ cu 1 [<1 %], crampe musculare: 6 pacienți [3 %] comparativ cu 1 [<1 %]) și o incidență similară a evenimentelor adverse asociate corticosteroizilor inhalatori (de exemplu, candidoză orală: 6 pacienți [6 %] comparativ cu 16 [8 %], răgușeală: 2 pacienți [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/propionat de fluticazonă la pacienți adulți care necesită tratament suplimentar pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

Studii clinice cu salmeterol/propionat de fluticazonă în BPOC

Studiul TORCH, desfășurat pe o perioadă de 3 ani, a investigat efectul tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme, de două ori pe zi, salmeterol 50 micrograme de două ori pe zi, propionat de fluticazonă 500 micrograme de două ori pe zi sau placebo, asupra mortalității de toate cauzele, la pacienții cu BPOC. Pacienții cu BPOC cu VEMS inițial (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, de către asocierea salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	Propionat de fluticazonă 500 N = 1534	Salmeterol/ 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) Valoarea 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 pentru salmeterol/propionat 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 nesemnificativă după ajustare pentru 2 analize interimare efectuate asupra comparației criteriului final de evaluare principal de eficacitate printr-o analiză de tip log-rank stratificată în funcție de statusul de fumător.

A existat o tendință de îmbunătățire a ratei de supraviețuire la pacienții tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă 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 în interval de 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 propionat de fluticazonă și de 4,7 % pentru salmeterol/propionat de fluticazonă.

Salmeterolul/propionatul de fluticazonă a redus semnificativ numărul mediu de exacerbări moderate până la severe pe an, comparativ cu tratamentul cu salmeterol, propionat de fluticazonă și placebo (rata medie în grupul cu salmeterol/propionat de fluticazonă a fost de 0,85, comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu propionat de fluticazonă și 1,13 în grupul cu placebo). Salmeterolul/propionatul de fluticazonă a redus astfel rata exacerbărilor moderate până la severe cu 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 propionatul de fluticazonă (ÎÎ 95 %: 1 % până la 16 %, $p = 0,024$). Salmeterolul și propionatul de fluticazonă au realizat o reducere semnificativă a ratei exacerbărilor comparativ cu placebo cu 15 % (ÎÎ 95 %: 7 % până la 22 %, $p < 0,001$), respectiv cu 18 % (ÎÎ 95 %: 11 % până la 24 %, $p < 0,001$).

Calitatea vieții, legată de starea de sănătate, măsurată cu ajutorul Chestionarul St. George privind simptomele respiratorii (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) a fost îmbunătățită de toate tratamentele active comparativ cu placebo. Îmbunătățirea medie de-a lungul celor 3 ani pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo, a fost de -3,1 unități (ÎÎ 95 %: -4,1 până la -2,1; $p < 0,001$), comparativ cu salmeterol a fost de -2,2 unități ($p < 0,001$) și comparativ cu propionat de fluticazonă a fost de -1,2 unități ($p = 0,017$). O reducere de 4 unități este considerată relevantă clinic.

Probabilitatea estimată la 3 ani de a dezvolta pneumonie, raportată ca eveniment advers, a fost de 12,3 % pentru placebo, 13,3 % pentru salmeterol, 18,3 % pentru propionat de fluticazonă și 19,6 % pentru salmeterol/propionat de fluticazonă (rata riscului pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,64; ÎÎ 95 %: 1,33 până la 2,01, $p < 0,001$). Nu s-a pus în evidență o creștere a numărului de decese având drept cauză pneumonia; decesele survenite în timpul administrării tratamentului și care au fost

raportate având drept cauză principală pneumonia au fost în număr de 7 în grupul la care s-a administrat placebo, 9 în grupul tratat cu salmeterol, 13 în grupul tratat cu propionat de fluticazonă și 8 în grupul tratat cu salmeterol/propionat de fluticazonă. Nu s-a pus în evidență o diferență semnificativă în probabilitatea de a dezvolta fracturi osoase (5,1 % placebo; 5,1 % salmeterol; 5,4 % propionat de fluticazonă și 6,3 % salmeterol/propionat de fluticazonă; rata riscului pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,22; ÎI 95 %: 0,87 până la 1,72; $p = 0,248$).

Studii clinice placebo-controlate, cu durata de 6 și 12 luni, au arătat că utilizarea regulată de salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme îmbunătățește funcția pulmonară și reduce dispneea și necesitatea administrării medicației de calmare a crizelor.

Studiile SCO40043 și SCO100250 au fost studii randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu concept identic, ce au evaluat efectul salmeterolului/propionatului de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi (doză neaprobăată pentru tratamentul BPOC în Uniunea Europeană), comparativ cu salmeterol 50 micrograme administrat de două ori pe zi în ceea ce privește rata anuală a exacerbărilor moderate/severe la pacienții cu BPOC cu VEMS sub 50 % din valoarea prezisă și cu antecedente de exacerbări. Exacerbările moderate/severe au fost definite ca agravare a simptomelor care a necesitat tratament cu corticosteroizi orali și/sau antibiotice sau spitalizare.

Studiile au inclus o fază preliminară de 4 săptămâni, în timpul căreia toți subiecții au primit salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 în regim deschis pentru standardizarea farmacoterapiei BPOC și pentru stabilizarea bolii, înainte de randomizarea la medicația de studiu administrată în regim orb timp de 52 de săptămâni. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 la tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 (n total cu intenție de tratament (IdT) = 776) sau salmeterol (n total IdT = 778). Înainte de faza preliminară, subiecții au oprit administrarea medicamentelor utilizate anterior pentru BPOC, cu excepția bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea concomitentă a medicamentelor de tip β_2 -agoniști și anticolinergice cu durată lungă de acțiune, a medicamentelor de asociere cu salbutamol/bromură de ipratropiu, a β_2 -agoniștilor administrați pe cale orală și a preparatelor cu teofilină nu a fost permisă în timpul perioadei de tratament. Corticosteroizii orali și antibioticele au fost permise pentru tratamentul acut al exacerbărilor BPOC cu respectarea unor instrucțiuni specifice de utilizare. Pe întreaga durată a studiilor, subiecții au folosit salbutamol în funcție de necesități.

Rezultatele ambelor studii au evidențiat că tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 a avut ca rezultat o rată anuală semnificativ mai mică a exacerbărilor BPOC moderate/severe, comparativ cu salmeterol (SCO40043: 1,06 și 1,53 per subiect pe an, respectiv, un raport al ratei de 0,70, ÎI 95 %: 0,58-0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 și 1,59 per subiect pe an, respectiv, un raport al ratei de 0,70, ÎI 95 %: 0,58-0,83, $p < 0,001$). Constatările în ceea ce privește măsurile de eficacitate secundare (intervalul de timp până la prima exacerbare moderată/severă, rata anuală a exacerbărilor care necesitau administrarea de corticosteroizi orali și valoarea VEMS diminueată (AM), înainte de administrarea dozei) au fost în mod semnificativ în favoarea salmeterolului/propionatului de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi comparativ cu salmeterol. Profilurile evenimentelor adverse au fost similare, cu excepția unei incidențe mai mari a cazurilor de pneumonie și a reacțiilor adverse locale cunoscute (candidoză și disfonie) la grupul de tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi comparativ cu grupul de tratament cu salmeterol. Evenimentele asociate pneumoniei au fost raportate la 55 (7 %) dintre subiecții din grupul de tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi și la 25 (3 %) dintre subiecții din grupul de tratament cu salmeterol. Incidența crescută a cazurilor de pneumonie raportate în contextul administrării de două ori pe zi a salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme are, aparent, o amplitudine similară cu incidența raportată în urma tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme administrat de două ori pe zi în studiul TORCH.

Astm bronșic

Studiul Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Studiul multicentric de cercetare a salmeterolului în astmul bronșic (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART) a fost un studiu cu durată 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.

Siguranța și eficacitatea salmeterolului-propionatului de fluticazonă față de propionatul de fluticazonă în monoterapie în astmul bronșic

Au fost realizate două studii multicentrice de 26 săptămâni pentru a compara siguranța și eficacitatea salmeterolului-propionatului de fluticazonă față de propionatul de fluticazonă 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 antecedente de spitalizare asociată cu astmul bronșic sau exacerbare a astmului bronșic în anul precedent. Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost de a determina dacă adăugarea de BADLA la terapia cu CSI (salmeterol-propionat de fluticazonă) nu a fost inferioară față de CSI (propionat de fluticazonă) 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-propionat de fluticazonă) a fost superioară terapiei cu CSI (propionat de fluticazonă) 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 durată de 26 săptămâni

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-propionat de fluticazonă (n = 5834)	Propionat de fluticazonă în monoterapie (n = 5845)	Salmeterol-propionat de fluticazonă (n = 3107)	Propionat de fluticazonă 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-propionat de fluticazonă/ propionat de fluticazonă (ÎÎ 95 %)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (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 ÎÎ 95 % pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, atunci a fost încheiată ne-inferioritatea.

^b Dacă estimarea superioară cu ÎÎ 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-propionat de fluticazonă față de propionat de fluticazonă în ambele studii, totuși doar AUSTRI a fost semnificativ statistic:

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

Copii și adolescenți:

Everio Airmaster nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2). Studiile descrise mai jos au fost efectuate cu un medicament autorizat anterior; studiile descrise nu au fost efectuate cu Everio Airmaster.

În studiul SAM101667, în care au fost incluși 158 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani care sufereau de astm bronșic simptomatic, tratamentul de asociere cu salmeterol/propionat de fluticazonă s-a dovedit a fi la fel de eficace ca dublarea dozei de propionat de fluticazonă în ceea ce privește controlul simptomelor și funcția pulmonară. Acest studiu nu a fost conceput pentru a investiga efectul asupra exacerbărilor.

Într-un studiu cu durată de 12 săptămâni la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n = 257] tratați fie cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/100 sau salmeterol 50 micrograme + propionat de fluticazonă 100 micrograme, ambele administrate de două ori pe zi, ambele brațe de tratament au înregistrat o creștere de 14 % a debitului expirator maxim, precum și o îmbunătățire a scorului simptomatologiei și a celui privind utilizarea salbutamol ca medicație de salvare. Nu au existat diferențe între cele două brațe de tratament. Nu au existat diferențe în ceea ce privește parametrii de siguranță între cele două brațe de tratament.

Un studiu randomizat, cu grupuri paralele, cu durată de 12 săptămâni, la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n = 203] cu astm bronșic persistent și care prezentau simptomatologie sub tratament cu corticosteroizi inhalatori, a avut ca obiectiv principal siguranța. Copiii au primit tratament fie cu salmeterol/propionat de fluticazonă (50/100 micrograme) sau monoterapie cu propionat de fluticazonă (100 micrograme) de două ori pe zi. Doi copii tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă și 5 copii tratați cu propionat de fluticazonă s-au retras din cauza agravării astmului bronșic. După 12 săptămâni, niciunul dintre copiii din fiecare braț de tratament nu au prezentat o rată anormal de scăzută a excreției urinare a cortizolului în 24 de ore. Nu au existat alte diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță între brațele de tratament.

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 propionat de fluticazonă inhalator în monoterapie și salmeterol-

propionat de fluticazonă comparativ cu CSI care nu conțin propionat de fluticazonă (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 propionat de fluticazonă sau salmeterol-propionat de fluticazonă, 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 propionat de fluticazonă 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 propionat de fluticazonă în monoterapie față de salmeterol-propionat de fluticazonă. Riscurile absolute ale MCM în straturile de severitate a astmului bronșic au variat între 2,0 și 2,9 la 100 sarcini expuse la propionat de fluticazonă, 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

Datele de farmacocinetică ale celor două componente sunt prezentate separat.

Salmeterol

Salmeterolul acționează local la nivel pulmonar, prin urmare concentrațiile plasmatice nu sunt un indicator al efectelor terapeutice. În plus, există numai date limitate privind farmacocinetica salmeterolului, datorită dificultăților tehnice de dozare a substanței active în plasmă, ca urmare a concentrațiilor plasmatice mici la doze terapeutice (aproximativ 200 picograme/ml sau mai puțin) atinse după inhalarea dozei.

Propionat de fluticazonă

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă după administrarea prin inhalare a unei singure doze la subiecți sănătoși variază între aproximativ 5 și 11 % din doza nominală în funcție de inhalatorul utilizat. La pacienții cu astm bronșic sau BPOC s-a observat un grad mai mic de expunere sistemică în cazul administrării prin inhalare a propionatului de fluticazonă.

Absorbție

Absorbția sistemică are loc în principal la nivel pulmonar și inițial este rapidă, iar apoi lentă. Restul dozei administrate prin inhalare poate fi înghițită, dar contribuie minimal la expunerea sistemică, pe seama hidrosolubilității mici și metabolizării pre-sistemice, cu biodisponibilitate orală mai mică de 1 %. Expunerea sistemică crește liniar cu creșterea dozei administrate prin inhalare.

Distribuție

Distribuția propionatului de fluticazonă este caracterizată prin clearance plasmatic mare (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 plasmatice este în proporție de 91 %.

Metabolizare

Propionatul de fluticazonă este eliminat foarte rapid din circulația sistemică, în principal prin metabolizare de către enzima CYP3A4 a citocromului P450 într-un metabolit inactiv, acid carboxilic. În materiile fecale au fost găsiți și alți metaboliți care nu au fost identificați.

Eliminare

Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este nesemnificativ. Mai puțin de 5 % din doză se excretă în urină, în principal sub formă de metaboliți. Cea mai mare parte din doză este excretată prin materiile fecale sub formă de metaboliți și substanță activă nemodificată.

Copii și adolescenți

Everio Airmaster nu este indicat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani. Studiile descrise mai jos au fost efectuate cu un medicament autorizat anterior; studiile descrise nu au fost efectuate cu Everio Airmaster.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a utilizat date ce provin din 9 studii clinice controlate ce au utilizat dispozitive diferite (inhalator cu pulbere uscată, 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 inhalatorul cu pulbere uscată de salmeterol/propionat de fluticazonă 50/100 micrograme comparativ cu inhalatorul cu pulbere uscată de propionat de fluticazonă 100 micrograme.

Raportul mediei geometrice [Î 90 %] pentru comparația dintre inhalatorul cu pulbere uscată de salmeterol/propionat de fluticazonă și cel de propionat de fluticazonă la copii și adolescenți/populația adultă

Tratament (test comparativ cu referința)	Populație	ASC	C_{max}
<i>Salmeterol/ propionat de fluticazonă 50/100 micrograme inhalator cu pulbere uscată</i> <i>Propionat de fluticazonă 100 micrograme inhalator cu pulbere uscată</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 50/100 micrograme inhalator cu pulbere uscată</i> <i>Propionat de fluticazonă 100 micrograme inhalator cu pulbere uscată</i>	<i>Adolescenți/Adulți (≥ 12 ani)</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 inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă 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 inhalatorul cu pulbere uscată de salmeterol/propionat de fluticazonă (126 pg×h/ml [Î 95 %: 70, 225], 103 pg×h/ml [Î 95 %: 54, 200] și respectiv 110 pg×h/ml [Î 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×h/ml [Î 95 %: 45,7, 252,2]) și inhalatorul cu pulbere uscată de salmeterol/propionat de fluticazonă (138 pg×h/ml [Î 95 %: 69,3, 273,2]), dar mai mic pentru inhalatorul de salmeterol/propionat de fluticazonă (24 pg×h/ml [Î 95 %: 9,6, 60,2]).

5.3 Date preclinice de siguranță

Singurele probleme legate de siguranța utilizării la om rezultate din studiile efectuate la animale cu salmeterol și propionat de fluticazonă administrate separat, au fost efectele asociate unei exacerbări a activității farmacologice ale fiecăreia dintre componente.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale, s-a demonstrat că glucocorticosteroizii pot să determine malformații (palatoschizis, malformații la nivel osos). Cu toate acestea, rezultatele studiilor experimentale efectuate la animale nu par a fi relevante pentru om la dozele recomandate. Studiile efectuate la animale cu salmeterol au demonstrat toxicitate embriofetală numai la valori de expunere mari. La șobolan, după administrare concomitentă de salmeterol și propionat de fluticazonă în doze asociate cu apariția anomaliilor cunoscute induse de glucocorticoizi, a fost demonstrată o incidență crescută a transpoziției arterei ombilicale și osificării incomplete a osului occipital. Nici xinafoatul de salmeterol și nici propionatul de fluticazonă nu au demonstrat 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.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea de inhalat este conținută într-un blister inclus într-o folie de bază de aluminiu/OPA/PVC, cu o folie de acoperire PETP-film / hârtie / PVC ce poate fi îndepărtată. Blisterul este conținut într-un dispozitiv de plastic alb modelat, cu un capac ușor glisabil de culoare mov (pentru concentrația 50/500 micrograme), cu un blocaj de siguranță roșu.

Inhalatorul este ambalat într-un săculeț din folie triplu laminată alcătuită din film de Poliester/ADH/Aluminiu/ADH/Polietilenă.

Dispozitivele din plastic sunt disponibile în cutii de carton care conțin:

1 inhalator Everio Airmaster × 60 doze
sau 2 inhalatoare Everio Airmaster × 60 doze
sau 3 inhalatoare Everio Airmaster × 60 doze
sau 10 inhalatoare Everio Airmaster × 60 doze

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Everio Airmaster eliberează o pulbere care este inhalată în plămâni. Numărul de doze rămase este afișat de indicatorul special de pe Everio Airmaster. Pentru instrucțiuni de utilizare detaliate, vezi Prospectul.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15917/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025