

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Everio 25 micrograme/250 micrograme/doza suspensie de inhalat presurizata

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată (din valvă) conține:

25 micrograme de salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și 250 micrograme de propionat de fluticazonă. Este echivalent cu o doză administrată (cu actuator) de salmeterol 23 micrograme și propionat de fluticazonă 230 micrograme.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Inhalație sub presiune, suspensie.

Recipientul conține o suspensie omogenă de culoare albă.

Recipientele sunt fixate în dispozitive de acționare din plastic având un orificiu de atomizare și dotate cu capace violet pentru protecție împotriva prafului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Everio este indicat în tratamentul obișnuit al astmului când este recomandată utilizarea unei combinații de substanțe (β_2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid inhalat):

- pacienții care nu sunt ținuti sub control cu corticosteroizi inhalați și β_2 agonist cu acțiune de scurtă durată inhalat "la nevoie"

sau

- pacienți care sunt deja ținuti sub control în mod corespunzător atât cu corticosteroizi inhalați cât și cu β_2 agonist cu durată lungă de acțiune

4.2 Posologie și mod de administrare

Doze

Calea de administrare: A se folosi în inhalații.

Pacienții trebuie să știe că Everio trebuie utilizat zilnic pentru rezultate optime, chiar și în lipsa simptomelor.

Pacienții trebuie evaluați periodic de un medic, astfel încât doza de Everio pe care o primesc să rămână optimă și se va modifica numai la recomandarea medicului. **Doza trebuie titrată la cea mai mică doză la care se menține controlul efectiv al simptomelor. În cazul în care controlul pe termen lung al simptomelor este menținut cu cea mai mică doză a combinației administrate de două ori pe zi, următorul pas ar putea include un test numai al corticosteroizilor inhalatori.** Ca o alternativă, pacienții care necesită un β_2 agonist cu durată lungă de acțiune le-ar putea fi administrat Everio o dată pe zi dacă, în opinia medicului curant, acest lucru ar fi adecvat pentru a menține controlul bolii. În cazul administrării unei doze o dată

pe zi, când pacientul are un istoric al simptomelor nocturne, doza trebuie administrată seara, iar atunci când pacientul are un istoric al simptomelor în special în timpul zilei, doza trebuie administrată dimineața.

Pacienților trebuie să li se acorde concentrația de Everio care conține doza corespunzătoare de propionat de fluticazonă în funcție de severitatea bolii lor. Notă: Everio concentrația de 25 micrograme /50 micrograme nu este indicată pentru adulți, adolescenți și copii cu astm sever. Dacă un anumit pacient necesită dozaje în afara regimului recomandat, se vor prescrie dozele indicate de β_2 agonist și/sau corticosteroid.

Doze recomandate:

Adulți și adolescenți de 12 ani și mai mari:

- Două inhalatii de 25 micrograme de salmeterol și 250 micrograme de propionat de fluticazonă de două ori pe zi.

Un test pe termen scurt cu Salmeterol/Propionat de fluticazonă poate fi considerat ca tratament inițial de întreținere la adulți sau adolescenți cu astm moderat persistent (definit ca pacienți cu simptome zilnice, utilizare zilnică în caz de nevoie și limitare moderată până la severă a căilor respiratorii) pentru care este esențial controlul rapid al astmului. În aceste cazuri, doza inițială recomandată este de două inhalatii de 25 micrograme de salmeterol și 50 micrograme de propionat de fluticazonă de două ori pe zi. Odată ce este obținut controlul astmului, tratamentul trebuie revizuit și se va decide dacă pacienții trebuie trecuți numai pe corticosteroid inhalat. Este importantă reevaluarea regulată a pacienților pe măsură ce tratamentul este redus.

Nu s-a observat un beneficiu clar comparativ cu propionatul de fluticazonă folosit 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. Everio nu este destinat gestionării inițiale a astmului ușor. Everio cu concentrația de 25 micrograme /50 micrograme nu este indicat pentru adulți și copii cu astm sever; se recomandă stabilirea dozării adecvate a corticosteroidului inhalat înainte ca orice combinație fixă să poată fi utilizată la pacienții cu astm sever.

Copii și adolescenți

Copii de 4 ani sau mai mari:

- Două inhalatii de 25 micrograme de salmeterol și 50 micrograme de propionat de fluticazonă de două ori pe zi.

Doza maximă autorizată de propionat de fluticazonă administrată de inhalatorul Everio la copii și adolescenți este de 100 micrograme de două ori pe zi.

Nu există date disponibile pentru utilizarea inhalatorului Everio la copii mai mici de 4 ani.

Utilizarea unei camere de inhalare AeroChamber Plus® împreună cu Everio se recomandă la pacienții care au, sau care pot avea, dificultăți în a coordona acționarea cu inspirația (de exemplu copii mai mici de 12 ani). Numai camera de inhalare AeroChamber Plus® va trebui folosită cu Everio. Nu se vor folosi alte camere de inhalare cu Everio iar pacienții nu vor trece de la o cameră de inhalare la alta.

Un studiu clinic a arătat că pacienții copii care au folosit o cameră de inhalare au fost expuși la fel ca adulții care nu au folosit camera de inhalare și că pacienții copii care au folosit pulberea pentru inhalare (Diskus) cu Fluticazonă/Salmeterol, confirmând că această cameră de inhalare compensează tehnica de inhalare deficitară (a se vedea pct. 5.2).

Pacienții trebuie instruiți pentru utilizarea corectă și îngrijirea inhalatorului și camerei de inhalare, iar tehnica lor trebuie verificată pentru a asigura administrarea optimă a medicamentului inhalat către plămâni. **Pacienții trebuie să folosească camera de inhalare AeroChamber Plus® recomandată deoarece schimbarea acesteia cu altă cameră de inhalare poate duce la modificarea dozei administrate în plămâni (vezi pct. 4.4).**

Retitrarea la cea mai mică doză eficientă trebuie să urmeze întotdeauna după introducerea sau schimbarea camerei de inhalare.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară reglarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală. Nu există date disponibile referitoare la utilizarea medicamentului salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienții cu insuficiență hepatică.

Instrucțiuni de utilizare

Pacienții trebuie instruiți pentru utilizarea corectă a inhalatorului (a se vedea broșura cu informații pentru pacienți).

Este de preferat ca, în timpul inhalării, pacientul să fie în picioare sau așezat. Inhalatorul a fost proiectat pentru a fi utilizat în poziție verticală.

Testarea inhalatorului:

Înainte de utilizarea inhalatorului pentru prima dată, pacienții trebuie să testeze dacă acesta funcționează. Pacienții trebuie să scoată capacul muștiucului apăsând ușor lateralele capacului, ținând inhalatorul între degete și degetul mare cu acesta din urmă la bază, sub muștiuc. Pentru a se asigura că inhalatorul funcționează, pacientul trebuie să-l agite bine, să îndrepte muștiucul în sens contrar și să apese ferm recipientul care va elibera un puf în aer. Acești pași se vor repeta a doua oară, agitând bine inhalatorul înainte de a elibera un al doilea puf în aer. Înainte de a utiliza inhalatorul trebuie eliberate în aer două pufuri.

Dacă inhalatorul nu a fost folosit timp de o săptămână sau mai mult, sau dacă s-a răcit foarte tare (sub 0°C) capacul muștiucului va fi scos, pacientul va agita bine inhalatorul și va elibera două pufuri în aer.

Utilizarea inhalatorului:

1. Pacienții trebuie să scoată capacul muștiucului apăsând ușor lateralele capacului.
2. Pacienții trebuie să verifice inhalatorul în interior și exterior, inclusiv muștiucul, ca să nu existe obiecte desprinse.
3. Pacienții trebuie să agite bine inhalatorul pentru a se asigura de îndepărtarea oricăror obiecte desprinse și de amestecarea corespunzătoare a conținutului inhalatorului.
4. Pacienții trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală între degete și degetul mare cu acesta din urmă ca bază, sub muștiuc.
5. Pacienții trebuie să expire atât cât pot și apoi să poziționeze muștiucul în gură între dinți, închizând buzele în jurul acestuia. Pacienții trebuie instruiți să nu muște dispozitivul bucal.
6. Imediat după ce încep să respire pe gură, pacienții trebuie să apese ferm în jos partea superioară a inhalatorului pentru a elibera Everio, în același timp respirând constant și profund.
7. Ținându-și respirația, pacienții vor scoate inhalatorul din gură și vor desprinde degetul din partea de sus a acestuia. Pacienții trebuie să-și țină respirația atâta timp cât reușesc.
8. Pentru a face a doua inhalare, pacienții trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală și să aștepte aproximativ jumătate de minut înainte de a repeta etapele de la 3 la 7.
9. Pacienții trebuie să pună imediat la loc capacul muștiucului prin împingerea fermă și intrarea capacului în poziție. Nu este necesară forța excesivă, capacul trebuie să facă clic la intrarea în poziție.

IMPORTANT

Pacienții nu trebuie să grăbească etapele 5, 6 și 7. Este important ca pacienții să înceapă să respire cât mai încet posibil înainte de a-și folosi inhalatorul. Pacienții vor trebui să facă exerciții în fața unei oglinzi la început. Dacă văd “ceață” ieșind din partea de sus a inhalatorului sau prin părțile laterale ale gurii, vor trebui să înceapă din nou cu etapa 3.

Pacienții trebuie să-și clătească gura cu apă și să scuipe și/sau să se spele pe dinți după fiecare doză de medicament, pentru a minimiza riscul de candidoză orofaringiană și răgușeală.

Curățarea (la fel, detaliată în broșura pentru informarea pacientului):

Inhalatorul dvs. trebuie curățat cel puțin o dată pe săptămână.

1. Scoateți capacul muștiucului.
2. Nu scoateți recipientul din carcasa de plastic.
3. Ștergeți muștiucul în interior și exterior și carcasa din plastic cu o cârpă sau un șervețel uscat.
4. Puneți muștiucul la loc în poziția corectă. Nu este necesară forța excesivă, capacul trebuie să facă clic la intrarea în poziție.

NU SPĂLAȚI ȘI NU BĂGAȚI ÎN APĂ NICIO PARTE A INHALATORULUI.

4.3 Contraindicații

Everio este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate (alergie) la oricare din substanțele active sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări speciale și precauții privind utilizarea

Everio nu trebuie folosit la tratarea simptomelor acute de astm pentru care este necesar un bronhodilatator cu acțiune rapidă și pe termen scurt. 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.

Pacienții nu vor folosi Everio în timpul unei accentuări, sau în cazul înrăutățirii sau agravării acute a astmului.

În timpul tratamentului cu Everio pot apărea evenimente adverse grave și exacerbarea astmului. Pacienților li se va cere să continue tratamentul dar să solicite sfatul medicului dacă nu reușesc să controleze simptomele de astm sau acestea se înrăutățesc după începerea utilizării Everio.

Cerințele sporite privind utilizarea medicamentelor de atenuare a simptomelor (bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune) sau scăderea răspunsului la medicamentele de atenuare a simptomelor indică deteriorarea controlului astmului bronșic, iar pacienții trebuie reevaluați de către un medic.

Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului este potențial periculoasă pentru viață și pacientul trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie luată în considerare creșterea dozelor în cadrul tratamentului cu corticosteroizi.

Odată ce simptomele astmului sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de Everio. Este importantă reevaluarea regulată a pacienților pe măsură ce tratamentul este redus. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Everio (vezi pct 4.2).

Tratamentul cu Everio nu trebuie întrerupt brusc din cauza riscului de intensificare. Tratamentul trebuie redus sub supravegherea medicului.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor inhalatorii care conțin corticosteroizi, Salmeterol / Propionatul de fluticazonă trebuie administrat cu prudență la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau în starea de repaus și infecții fungice, virale sau de altă natură ale căilor respiratorii. Tratamentul adecvat trebuie început prompt, dacă este indicat.

Rareori, Salmeterolul/Propionatul de fluticazonă poate provoca aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o ușoară reducere temporară a potasiului seric la doze terapeutice mari. Salmeterol/Propionatul de fluticazonă trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu tulburări cardiovasculare severe sau anomalii ale ritmului cardiac și la pacienții cu diabet zaharat, tirotoxicoză, hipokaliemie necorectată sau la pacienții predispuși la concentrații scăzute de potasiu seric.

Au existat cazuri foarte rare de creștere a nivelului glucozei din sânge (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie luat în considerare la prescrierea la pacienții cu antecedente de diabet zaharat.

Ca și în cazul altor tratamente prin inhalare, poate apărea bronhospasm paradoxal, cu o creștere imediată a respirației șuierate și a respirației insuficiente după administrare. Bronhospasmul paradoxal răspunde la un bronhodilatator cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat. Everio trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat și trebuie stabilit tratamentul alternativ la nevoie.

S-au raportat reacții adverse farmacologice ale tratamentului cu β_2 agonist, cum ar fi tremurături, palpitații și cefalee, dar acestea au tendința de a fi temporare și de a se reduce pe parcursul terapiei regulate.

Efecte sistemice pot apărea cu orice corticosteroid inhalat, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mult mai puțin probabil să aibă loc comparativ cu corticosteroizii pe cale orală. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristicile Cushingoide, supresia suprarenală, scăderea densității minerale osoase, cataracta și glaucomul și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, cum ar fi hiperactivitatea psihomotorie, tulburările de somn, anxietatea, depresia sau agresivitatea (în special la copii) (vezi subtitlul *Copii și adolescenți* de mai jos pentru informații privind efectele sistemice ale corticosteroizilor 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 corticosteroizi 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.

Absorbția sistemică a salmeterolului și propionatului de fluticazonă este în mare parte prin plămâni. Deoarece utilizarea unei camere de inhalare cu un inhalator cu doză măsurată poate duce la eliberarea medicamentului în plămâni, trebuie remarcat faptul că acest lucru ar putea duce la o creștere a riscului de reacții adverse.

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 specială 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 electivă care pot produce stres și trebuie avut în vedere tratamentul adecvat cu corticosteroizi. Gradul de insuficiență suprarenală poate necesita consiliere de specialitate înainte de procedurile electivă.

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 corticosteroizilor sistemici. 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).

A existat o creștere a raportării infecțiilor tractului respirator inferior (în special pneumonie și bronșită) într-un studiu de 3 ani la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) care au primit salmeterol și propionat de fluticazonă ca o combinație cu doză fixă administrată prin inhalare de Salmeterol/Fluticazonă pulbere (Diskus / Accuhaler) comparativ cu grupul placebo (vezi pct. 4.8). Într-un studiu de 3 ani cu privire la BPOC, pacienții vârstnici, pacienții cu indice scăzut al masei corporale ($<25 \text{ kg/m}^2$) și pacienții cu boli foarte severe ($\text{FEV}_1 < 30\%$ prezis) au avut cel mai mare risc de dezvoltare a pneumoniei, indiferent de tratament. Medicii trebuie să aibă în vedere posibila dezvoltare a pneumoniei și a altor infecții ale tractului respirator inferior la pacienții cu BPOC deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și accentuarea lor se suprapun frecvent. Dacă un pacient cu BPOC sever a avut pneumonie, tratamentul cu Everio trebuie reevaluat. Siguranța și eficacitatea Everio nu a fost stabilită la pacienții cu BPOC și, prin urmare, Everio nu este indicat pentru utilizarea în tratamentul pacienților cu BPOC.

Administrarea concomitentă de ketoconazol sistemic crește semnificativ expunerea sistemică la salmeterol. Aceasta poate duce la o creștere a incidenței reacțiilor adverse sistemice (de exemplu prelungirea intervalului QTc și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau cu alți inhibitori puternici CYP3A4 trebuie, prin urmare, să fie evitat dacă beneficiile nu depășesc riscul potențial crescut de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

Tulburări de vedere

Tulburările vizuale pot fi raportate la utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor. Dacă pacientul prezintă simptome cum ar fi vederea încetșată sau alte tulburări vizuale, pacientul va fi luat în considerare pentru trimiterea la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare cum ar fi chorioretinopatia seroasă centrală (CSCR) după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți <16 ani care iau doze mari de propionat de fluticazonă (de obicei ≥ 1000 micrograme/zi) pot prezenta un risc deosebit de efecte sistemice. Reacțiile adverse sistemice pot apărea în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristicile Cushingoide, supresia suprarenală, criza suprarenală acută și întârzierea creșterii la copiii și adolescenții și, mai rar, o serie de reacții adverse psihologice sau comportamentale, cum ar fi hiperactivitatea psihomotorie, tulburările de somn, anxietatea, depresia sau agresivitatea. Se va lua în considerare trimiterea copilului sau adolescentului la pediatru specializat în boli respiratorii.

Se recomandă ca înălțimea copiilor care primesc tratament prelungit cu corticosteroizi inhalatori să fie monitorizată în mod regulat. **Doza de corticosteroid inhalator trebuie redusă la cea mai mică doză la care se menține controlul eficient al astmului.**

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Beta-blocantele adrenergice pot slăbi sau antagoniza efectul salmeterolului. Atât Beta-blocantele neselective cât și cele selective trebuie evitate la pacienții cu astm bronșic, cu excepția cazului în care există motive obligatorii pentru utilizarea lor. Tratamentul cu β_2 agonist poate duce la hipokaliemie potențial gravă. Se recomandă o prudență deosebită în cazul astmului acut sever, deoarece acest efect poate fi potențat prin tratamentul concomitent cu derivați de xantină, steroizi și diuretice.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente care conțin β adrenergice poate avea un efect potențial suplimentar.

Propionat de fluticazonă

În condiții normale, sunt obținute concentrații plasmatice scăzute de propionat de fluticazonă după administrarea prin inhalare, datorită metabolizării pre-sistemice extensive și a clearance-ului sistemic ridicat, mediat de citocromul P450 3A4 la nivelul intestinului și ficatului. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic induse de propionat de fluticazonă sunt puțin probabile.

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 plasmatice seroase ale cortizolului 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.

Este de așteptat ca tratamentul asociat cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv medicamentele care conțin cobicistat, să crească riscul de reacții adverse sistemice. Combinația trebuie evitată dacă beneficiul nu depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice ale corticosteroizilor, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse sistemice ale corticosteroizilor.

Salmeterol

Inhibitori puternici CYP3A4

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

Nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra tensiunii arteriale, ritmului cardiac, glicemiei și nivelului de potasiu din sânge. Administrarea concomitentă cu ketoconazol nu a dus la creșterea timpului de înjumătățire prin eliminarea salmeterolului sau la creșterea acumulării de salmeterol cu administrarea repetată.

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 CYP 3A4

Administrarea concomitentă de eritromicină (500 mg pe cale orală de trei ori pe zi) și salmeterol (50 micrograme inhalate de două ori pe zi) la 15 subiecți sănătoși timp de 6 zile a determinat o

creștere semnificativă a expunerii la salmeterol (de 1,4 ori C_{max} și ASC de 1.2 ori). Administrarea concomitentă de eritromicină nu a fost asociată cu reacții adverse grave.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Fertilitatea

Nu există date la oameni. Cu toate acestea, studiile pe animale nu au arătat efecte ale salmeterolului sau propionatului de fluticazonă asupra fertilității.

Sarcină

O cantitate mare de date cu privire la femeile gravide (mai mult de 1000 de sarcini) nu indică toxicitate malformativă sau fetoneonatală legată de salmeterol și propionatul de fluticazonă. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere după administrarea agoniștilor beta2 adrenergici și a glucocorticosteroidelor (vezi pct. 5.3).

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

La femeile gravide se va folosi doza minimă eficientă de propionat de fluticazonă necesară pentru a menține un control adecvat al astmului.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă salmeterolul și propionatul de fluticazonă/metaboliții sunt excretați în laptele uman.

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

Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu Everio, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

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

Everio nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a opera utilaje, sau influența sa este neglijabilă.

4.8 Reacții adverse

Întrucât Everio conține salmeterol și propionat de fluticazonă, se poate aștepta tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecăruia dintre compuși. Nu există nicio incidență a reacțiilor adverse suplimentare după administrarea concomitentă a celor doi compuși.

Reacțiile adverse care au fost asociate cu salmeterolul/propionatul de fluticazonă sunt prezentate mai jos, după clasa organelor sistemului și frecvență. Frecvențele sunt definite ca: 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 rezultate din studiile clinice. Incidența în placebo nu a fost luată în considerare.

Clasa organelor sistemului	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Candidoza gurii și gâtului	Frecvente
	Pneumonie	Frecvente ^{1,3}
	Bronșită	Frecvente ^{1,3}

	Candidoză esofagiană	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, inclusiv șoc anafilactic	Mai puțin frecvente Rare Mai puțin frecvente Rare Rare
Tulburări endocrine	Sindromul Cushing, caracteristicile Cushingoide, supresia suprarenală, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase	Rare ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokalemie Hiperglicemie	Frecvente ³ Mai puțin frecvente ⁴
Tulburări psihice	Anxietate Tulburări de somn Modificări comportamentale, inclusiv hiperactivitatea psihomotorie și iritabilitatea (în special la copii) Depresia sau agresivitatea (în special la copii)	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Durere de cap Tremurături	Foarte frecvente ¹ Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă Glaucom Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente Rare ⁴ Cu frecvență necunoscută ⁴
Tulburări cardiace	Palpitații Tahicardie Aritmii cardiace (inclusiv tahicardie supraventriculară și extrasistole). Fibrilație atrială Angina pectorală	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită Gât iritat 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-scheletale și ale țesutului conectiv	Crampe musculare Fracturi traumatice Artralgie Mialgie	Frecvente Frecvente ^{1,3} Frecvente Frecvente
--	---	---

1. Raportat frecvent la grupul placebo
2. Raportat foarte frecvent la grupul placebo
3. Raportat pe o perioadă de 3 ani într-un studiu cu privire la BPOC
4. Vezi pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au raportat reacții adverse farmacologice ale tratamentului cu β_2 agonist, cum ar fi tremurături, palpitații și cefalee, dar acestea au tendința de a fi temporare și de a se diminua cu tratament obișnuit. Ca și în cazul altor tratamente prin inhalare, poate apărea bronhospasm paradoxal, cu o creștere imediată a wheezing-ului și a scurtării respirației după administrare. Bronhospasmul paradoxal răspunde la un bronhodilatator cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat. Everio trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat și trebuie stabilit tratamentul alternativ la nevoie.

La unii pacienți poate apărea răgușeala și candidoza gurii și gâtului din cauza propionatului de fluticazonă. Atât răgușeala cât și incidența candidozei pot fi ameliorate clătind gura cu apă și/sau spălându-se pe dinți după utilizarea medicamentului. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu tratament topic antifungic, în timp ce se continuă utilizarea Everio.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristicile Cushingoide, supresia suprarenală și întârzierea creșterii la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii pot experimenta și anxietate, tulburări de somn și de comportament, inclusiv hiperactivitate și iritabilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Personalul medical trebuie să raporteze orice reacții adverse suspecte prin Yellow Card Scheme: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Supradoza

Nu există date disponibile din studiile clinice privind supradozajul cu Everio, dar datele privind supradozajul cu ambele medicamente sunt prezentate mai jos:

Semnele și simptomele supradozajului cu salmeterol sunt amețeală, creșterea tensiunii arteriale sistolice, tremurături, cefalee și tahicardie. Dacă tratamentul cu Everio trebuie întrerupt din cauza supradozajului componentului β agonist al medicamentului, trebuie avută în vedere furnizarea unei terapii adecvate de substituție cu steroizi. În plus, poate apărea hipokalemie și, prin urmare, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche ale potasiului. Se va lua în considerare înlocuirea potasiului.

Acut: Inhalarea acută a unor doze de propionat de fluticazonă în plus față de cele recomandate poate duce la supresia temporară a funcției suprarenale. Acest lucru nu necesită acțiuni de urgență, deoarece funcția suprarenală este recuperată în câteva zile, așa cum o demonstrează măsurătorile de cortizol din plasmă.

Supradozaj cronic de propionat de fluticazonă inhalat: Activitatea suprarenală trebuie monitorizată și poate fi necesar tratamentul cu un corticosteroid sistemic. Când este stabilizat, tratamentul trebuie continuat cu un corticosteroid inhalator cu doza recomandată. Consultați pct. 4.4: risc de supresie suprarenală.

În cazurile de supradozaj cronic sau acut cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu Everio trebuie continuat cu o doză adecvată pentru controlul simptomelor.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Adrenergice în combinație cu corticosteroizi sau alte medicamente, excl. Anticolinergice.
Codul ATC: R03AK06

Mecanismul de acțiune și efecte farmacodinamice

Everio conține salmeterol și propionat de fluticazonă care au moduri diferite de acțiune.

Mecanismul de acțiune al ambelor medicamente este discutat în continuare.

Salmeterol:

Salmeterol este un β_2 agonist adrenoceptor selectiv cu acțiune îndelungată (12 ore), cu un lanț lateral lung care se leagă de partea externă a receptorului.

Salmeterolul oferă o durată mai lungă de bronhodilatatie, care durează cel puțin 12 ore, decât dozele recomandate de β_2 agoniști convenționali cu acțiune scurtă.

Propionat de fluticazonă:

Propionatul de fluticazonă administrat prin inhalare în dozele recomandate are o acțiune antiinflamatorie glucocorticoidă în plămâni, având ca rezultat simptome și exacerbări reduse ale astmului, cu reacții adverse mai reduse decât atunci când corticosteroizii sunt administrați sistemic.

Eficacitate și siguranță clinică

Salmeterol și Fluticazona în suspensie pentru inhalat sub presiune Studii clinice privind astmul

Un studiu de douăsprezece luni (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), efectuat pe un grup de 3416 pacienții adulți și adolescenți cu astm persistent, a comparat siguranța și eficacitatea Salmeterolului și fluticazonei în suspensie pentru inhalare sub presiune versus corticosteroizi inhalatori (Propionat de fluticazonă) numai pentru a determina dacă scopurile gestionării astmului au fost realizabile. Tratamentul a fost intensificat la fiecare 12 săptămâni până când **S-a obținut controlul total sau s-a atins cea mai mare doză de medicament de studiu. GOAL a arătat că mai mulți pacienți tratați cu Salmeterol și Fluticazonă sub formă de suspensie de inhalat sub presiune au obținut controlul astmului bronhic comparativ cu pacienții tratați cu ICS în monoterapie, și acest control a fost atins la o doză mai mică de corticosteroid.

* Astmul bine controlat a fost obținut mai rapid cu suspensia de inhalare sub presiune de Salmeterol și Fluticazonă decât cu ICS în monoterapie. Timpul de tratament pentru 50% dintre subiecți pentru realizarea unei prime săptămâni controlate a fost de 16 zile pentru suspensia de inhalare sub presiune de Salmeterol și Fluticazonă, comparativ cu 37 de zile pentru grupul ICS. În subgrupul de astmatici care nu au fost expuși la steroizi, timpul până la o săptămână de control bun individual a fost de 16 zile în tratamentul cu suspensie de inhalare sub presiune de Salmeterol și Fluticasona, comparativ cu 23 de zile după tratamentul cu ICS.

Rezultatele generale ale studiului au arătat:

Procentul de pacienți care au ajuns la Astm *bine controlat (WC) și **controlat total (TC) pe o perioadă de 12 luni
--

Tratament anterior studiului	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Fără ICS (numai SABA)	78%	50%	70%	40%
Doză redusă de ICS (≤500 micrograme de BDP sau echivalentul/zi)	75%	44%	60%	28%
Doză medie de ICS (>500 până la 1000 micrograme de BDP sau echivalentul/zi)	62%	29%	47%	16%
Rezultate totalizate din cele 3 niveluri de tratament	71%	41%	59%	28%

*Astm bine controlat; 2 zile sau mai puțin cu punctajul simptomelor mai mare de 1 (punctajul simptomelor 1 definit ca “simptome pe o perioadă scurtă a zilei”) Utilizare SABA timp de 2 zile sau mai puțin și de 4 ori sau mai puțin pe săptămână, mai mare sau egală cu 80% din fluxul de expirație de vârf prevăzut dimineața, fără trezire nocturnă, fără exacerbări și fără efecte secundare care să impună o modificare a tratamentului.

** Controlul total al astmului; fără simptome, fără utilizare de SABA, mai mare sau egală cu 80% din fluxul de expirație de vârf prevăzut dimineața, fără trezire nocturnă, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună o modificare a tratamentului.

Rezultatele acestui studiu sugerează că Salmeterolul/Propionatul de fluticazonă 50/100 micrograme de două ori pe zi (bd) poate fi considerată terapie inițială de întreținere la pacienții cu astm bronșic persistent moderat pentru care se consideră esențial controlul rapid al astmului bronșic (vezi pct. 4.2).

Un studiu de grup paralel, randomizat, dublu-orb, pe 318 pacienți cu astm persistent în vârstă ≥18 ani, a evaluat siguranța și tolerabilitatea administrării a două inhalări de două ori pe zi (doză dublă) de suspensie de inhalare sub presiune de Salmeterol și Fluticazonă timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea inhalării fiecărei concentrații de suspensie de inhalare sub presiune de Salmeterol și Fluticazonă timp de până la 14 zile a dus la o creștere ușoară a reacțiilor adverse legate de beta-agonist (tremurături, 1 pacient [1%] vs 0, palpitații; [3%] față de 1[<1%], crampe musculare, 6[3%] față de 1 [<1%]) și o incidență similară a reacțiilor adverse asociate cu corticosteroizi inhalatori [8%], răgușeală, 2 [2%] față de 4 [2%]) comparativ cu o inhalare de două ori pe zi. Creșterea ușoară a reacțiilor adverse legate de beta-agonist trebuie luată în considerare dacă dublarea dozei de suspensie de inhalare sub presiune de Salmeterol și Fluticazonă este luată în considerare de către medic la pacienții adulți care necesită tratament suplimentar cu corticosteroid inhalator pe termen scurt (până la 14 zile).

Astm

Studiul clinic de cercetare multicentric privind tratamentul cu Salmeterol al astmului (SMART)

Studiul clinic de cercetare multicentric privind tratamentul cu salmeterol al astmului (SMART) a fost un studiu desfășurat în SUA pe parcursul a 28 săptămâni, și care a evaluat siguranța tratamentului cu salmeterol comparativ cu placebo adăugat tratamentului obișnuit la pacienți adulți și adolescenți. Deși nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește endpoint-ul primar al numărului combinat de decese din cauze respiratorii și experiențe respiratorii care au pus în pericol viața, studiul a arătat o creștere semnificativă a deceselor cauzate de astm la pacienții care au primit 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 utilizării corticosteroidului inhalator concomitent și numai 47% dintre subiecți au raportat utilizarea ICS la momentul inițial.

Siguranța și eficacitatea salmeterolului-PF față de PF singur în astm

Au fost realizate două studii multicentrice cu durata de 26 săptămâni pentru a compara siguranța și eficacitatea tratamentului cu salmeterol-PF față de PF în monoterapie, unul la subiecții adulți și adolescenți (studiul AUSTRI), iar celalalt la subiecții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 4-11 ani (studiul VESTRI). În ambele studii, subiecții înscriși au avut astm bronșic persistent moderat până la

sever, cu istoric de spitalizare asociată astmului bronșic sau exacerbarea astmului în anul precedent. Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost de a stabili dacă adăugarea de LABA la tratamentul cu ICS (salmeterol-PF) nu a fost inferioară tratamentului cu ICS (PF) în ceea ce privește riscul evenimentelor grave legate de astm (spitalizare asociată astmului, intubație endotraheală și deces). Un obiectiv secundar de eficacitate al acestor studii a fost să se evalueze dacă tratamentul cu ICS/LABA (salmeterol-PF) a fost superior tratamentului cu ICS în monoterapie (PF) în ceea ce privește exacerbarea severă astmului (definită ca deteriorarea astmului care necesită utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru cel puțin 3 zile sau o spitalizare internă sau o vizită la camera de urgență din cauza astmului care necesită corticosteroizi sistemici).

Un total de 11679 și, respectiv, 6208 subiecți au fost randomizați și au primit tratament în studiile AUSTRI și, respectiv, VESTRI. Pentru endpoint-ul siguranță primară, la ambele studii s-a obținut non-inferioritate (vezi Tabelul de mai jos).

Reacții grave legate de astm în studiile AUSTRI și VESTRI desfășurate pe parcursul a 26 de săptămâni

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF Monoterapie (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF Monoterapie (n = 3101)
Endpoint compozit (spitalizare legată de astm, intubare endotraheală sau deces)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Indice de risc Salmeterol-PF/PF (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Deces	0	0	0	0
Spitalizare având la bază astmul	34	33	27	21
Intubare endotraheală	0	2	0	0

^a Dacă estimarea rezultată superioară de 95% ÎI pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, s-a determinat non-inferioritatea.

^b Dacă estimarea rezultată superioară de 95% ÎI pentru riscul relativ a fost sub 2,675, s-a determinat non-inferioritatea.

Pentru al doilea endpoint de eficacitate, în ambele studii s-a observat reducerea timpului până la prima exacerbare a astmului la tratamentul cu salmeterol-PF față de PF, cu toate acestea numai la studiul AUSTRI semnificația a fost statistică:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF Monoterapie (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF Monoterapie (n = 3101)
Numărul de subiecți cu exacerbarea astmului	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Indice de risc Salmeterol-PF/PF	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

(95% CI)		
----------	--	--

Copii și adolescenți

În studiul SAM101667, la 158 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani cu astm simptomatic, combinația de salmeterol/propionat de fluticazonă este 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 care a randomizat copiii cu vârste între 4 și 11 ani [n = 428], pulberea pentru inhalat salmeterol/propionat de fluticazonă (Diskus) (50/100 micrograme, o inhalare de două ori pe zi) a fost comparată cu inhalatorul cu salmeterol/propionat de fluticazonă (25/50 micrograme, două inhalări de două ori pe zi) pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni. Modificarea medie ajustată față de valoarea de bază a fluxului mediu expirator de vârf dimineața în săptămânile 1-12 a fost de 37,7 L/min în grupul "pulbere de inhalare (Diskus)" și 38,6 l/minut în grupul inhalator dozator. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri în ambele grupuri de tratament cu privire la zile și nopți fără simptome și fără a apela la medicamente ajutătoare.

Utilizarea Propionatului de fluticazonă care conține medicamente în astm în timpul sarcinii

A fost realizat un studiu retrospectiv epidemiologic observațional de cohortă care a folosit evidențele electronice de sănătate din Marea Britanie pentru a evalua riscul de malformații congenitale majore (MCM) după expunerea primului trimestru la PF inhalator în monoterapie și salmeterol-PF comparativ cu corticosteroizi inhalatori fără PF. Acest studiu nu a inclus un comparator placebo.

În cadrul studiului de cohortă privind astmul la 5362 de sarcini în primul trimestru, expuse tratamentului cu corticosteroizi inhalatori, au fost identificate 131 de MCM diagnosticate; 1612 (30%) au fost expuse la PF sau la salmeterol-PF din care au fost identificate 42 MCM diagnosticate. Raportul ajustate pentru MCM diagnosticate până la an a fost de 1,1 (95% ÎI: 0,5 - 2,3) pentru femeile cu astm bronșic moderat expuse la PF față de femeile neexpuse la inhalatorul dozator cu PF, și 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) pentru femeile cu astm bronșic sever sau important. Nu s-a detectat 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 variază de la 2,0 la 2,9 la 100 de sarcini expuse la PF, comparabil cu rezultatele dintr-un studiu efectuat la 15,840 sarcini neexpuse la tratamentul astmului în cadrul General Practice Research Database (2,8 cazuri de MCM la 100 de sarcini).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Când salmeterolul și propionatul de fluticazonă s-au administrat combinat pe cale de inhalare, farmacocinetica fiecărei componente a fost similară cu cea observată când medicamentele au fost administrate separat. 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 evaluare 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 singure doze de propionat de fluticazonă inhalată la subiecți sănătoși variază între aproximativ 5 până la 11% din doza nominală, în funcție de inhalatorul utilizat. La pacienții cu astm bronșic a fost observat un grad mai redus de expunere sistemică la propionatul de fluticazonă inhalator.

Absorbția sistemică are loc în principal prin plămâni și inițial este rapidă, apoi prelungită. Restul dozei inhalate poate fi înghițit, dar contribuie minim la expunerea sistemică datorită solubilității scăzute în apă și metabolismului pre-sistemic, rezultând o disponibilitate orală mai mică de 1%. Există o creștere liniară a expunerii sistemice cu creșterea dozei inhalate.

Doza de propionat de fluticazonă este caracterizată de clearance-ul plasmatic ridicat (1150 ml/minut), un volum mare de distribuție în starea de echilibru (aproximativ 300 l) și un timp de înjumătățire terminal de aproximativ 8 ore.

Legarea de proteinele plasmatică este de 91%.

Propionatul de fluticazonă este eliminat foarte rapid din circulația sistemică. Calea principală este metabolizarea la un metabolit inactiv al acidului carboxilic, de către enzima citocromului P450 CYP3A4. Alți metaboliți neidentificați se găsesc și în materiile fecale.

Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil. Mai puțin de 5% din doză este excretată în urină, în principal ca metaboliți. Partea principală a dozei este excretată în materiile fecale ca metaboliți și ca medicament nemodificat.

Copii și adolescenți

Efectul tratamentului de 21 de zile cu inhalator dozator cu Salmeterol/Fluticazonă MDI 25/50 micrograme (2 inhalări de două ori pe zi cu sau fără cameră de inhalare) sau Salmeterol/Fluticazonă DPI Salmeterol/Fluticazonă (Diskus) 50/100 micrograme (1 inhalare de două ori pe zi) a fost evaluat la 31 copii cu vârsta între 4 și 11 ani, cu astm ușor. Expunerea sistemică la propionatul de fluticazonă a fost similară pentru inhalatorul dozator cu Salmeterol/Fluticazonă MDI cu cameră de inhalare (107 pg oră/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) și Salmeterol/Fluticazonă DPI (Diskus) (138 pg oră / ml [Î 95%: 69,3, 273,2]), dar mai redus pentru Salmeterol/Fluticazonă MDI (24 pg oră/mL [95% Î: 9,6, 60,2]). Expunerea sistemică la salmeterol a fost similară ca cea în cazul inhalatorului dozator de Salmeterol/fluticazonă, inhalatorul dozator de Salmeterol/Fluticazonă cu cameră de inhalare, și Salmeterol/Fluticazonă DPI Salmeterol/Fluticazonă (Diskus) (126 pg oră/mL [95% Î : 70, 225], 103 pg oră/mL [95% Î : 54, 200], și, respectiv, 110 pg oră/mL [95% Î : 55, 219]).

5.3 Date preclinice de siguranță

Singurele preocupări privind siguranța pentru uzul uman, provenite din studiile pe animale privind salmeterolul și propionatul de fluticazonă administrate separat au fost efectele asociate cu acțiuni farmacologice exagerate.

În studiile privind reproducerea la animale, s-a arătat că glucocorticosteroizii 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 incidente crescute ale arterei ombilicale transpuse și osificarea incompletă a osului occipital la doze asociate cu anomalii induse de glucocorticoizi.

Nici xinafoatul de salmeterol sau propionatul de fluticazonă nu au arătat vreun potențial de toxicitate genetică.

Propulsorul non-CFC, norfluranul, s-a dovedit a nu avea efecte toxice la concentrații foarte mari de vapori, mult mai mari decât cele care ar putea fi experimentate de către pacienți, la o mare varietate de specii de animale expuse zilnic pe perioade de doi ani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propulsor: norfluran (HFA 134a).

6.2 Incompatibilități

Nu se aplică.

6.3 Termen de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale privind depozitarea

Nu depozitați la temperaturi de peste 25°C.

Recipientul conține lichid sub presiune. Nu expuneți la temperaturi de peste 50°C, protejați împotriva razelor soarelui. Nu găuriți sau ardeți recipientul chiar dacă este gol.

Ca la majoritatea produselor medicamentoase destinate inhalăției și comercializate în recipiente sub presiune, efectul terapeutic al acestui medicament poate scădea când recipientul este rece.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Suspensia este conținută într-un recipient sub presiune, din aluminiu, cu o supapă de dozare. Recipientul este fixat într-un dispozitiv de acționare din plastic având un muștiuc de atomizare și este prevăzut cu un capac pentru protecție împotriva prafului. Un recipient sub presiune conține 120 de doze.

Fiecare cutie conține 1 inhalator x 120 doze pentru fiecare inhalator sau 3 inhalatoare x 120 doze pentru fiecare inhalator.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea

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

Nu există cerințe speciale privind eliminarea.

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

12151/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021