

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AirFluSal Forspiro 50 micrograme/500 micrograme/doză pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată de AirFluSal Forspiro conține:

Pentru 50 micrograme/500 micrograme/doză pulbere unidoză de inhalat:

50 micrograme de salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și 500 micrograme de propionat de fluticazonă.

Corespunde la o doză măsurată de:

45 micrograme salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 465 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare doză măsurată conține 11,33 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat.

Pulbere albă, omogenă.

Pulberea de inhalat, conținută în blister, este eliberată de un dispozitiv de inhalare de culoare violet, cu pulbere uscată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

AirFluSal Forspiro 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):

- pacienții 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, cât și a β_2 - agoniștilor cu durată lungă de acțiune.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

AirFluSal Forspiro este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă, cu VEMS < 60% din valoarea normală prezisă (pre-bronhodilatator) și antecedente de acutizări repetate, care au simptome semnificative în ciuda tratamentului regulat cu bronhodilatatoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

AirFluSal Forspiro este destinat numai pentru administrare inhalatorie.

Pacienții trebuie avertizați că AirFluSal Forspiro trebuie utilizat zilnic, chiar și atunci când sunt asimptomatici, pentru a obține efectul optim.

Pacienții trebuie reexaminați periodic de către medic, astfel încât doza de AirFluSal Forspiro pe care o utilizează să rămână optimă și aceasta trebuie modificată numai la recomandarea medicului.

Pacienții trebuie tratați cu AirFluSal Forspiro în concentrația care conține doza de propionat de fluticazonă adecvată severității afecțiunii. Dacă un anumit pacient necesită o asociere a dozelor diferite de cea disponibilă în medicamentul asociat inhalator, trebuie prescrise dozele corespunzătoare de β_2 -agoniști și/sau corticosteroizi în medicamente separate.

Posologie

Doze recomandate:

Astm bronșic

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste:

O inhalatie de propionat de fluticazonă 500 micrograme și salmeterol 50 micrograme de două ori pe zi.

Trebuie utilizată doza minimă eficace la care este menținut controlul asupra simptomelor. Când se ajunge la menținerea controlului asupra simptomelor cu cea mai mică doză recomandată din această asociere, în schema de administrare de două ori pe zi, se poate trece la pasul următor și anume, un test de utilizare a unui glucocorticoid inhalator în monoterapie.

Alternativ, pacienții care necesită tratament cu un β_2 -agonist inhalator cu durată lungă de acțiune pot fi tratați cu AirFluSal Forspiro o dată pe zi, dacă medicul consideră că este adecvat pentru controlul afecțiunii. În schema de administrare o dată pe zi, la pacienții la care predomină simptomele nocturne, doza va fi administrată seara, iar în cazul în care predomină simptomele diurne, doza va fi administrată dimineața.

O administrare de probă a AirFluSal Forspiro, de scurtă durată, poate fi luată în considerare ca și tratament inițial de întreținere la adulții și adolescenții cu astm bronșic persistent moderat (definiți ca pacienți cu simptome zilnice, utilizare zilnică a medicamentelor de urgență și limitare moderată până la severă a fluxului de aer) pentru care controlul rapid al astmului bronșic este esențial. În aceste cazuri, doza inițială recomandată este o inhalare care conține propionat de fluticazonă 100 micrograme și salmeterol 50 micrograme (administrare individuală sau ca și combinație fixă) de două ori pe zi.

Când se ajunge la menținerea controlului asupra astmului bronșic, tratamentul trebuie reevaluat și luat în considerare posibilitatea trecerii pacientului la administrarea unui glucocorticoid inhalator în monoterapie. Este importantă reevaluarea regulată a pacientului la întreruperea tratamentului.

În cazul în care unul sau două dintre criteriile de severitate lipsesc nu s-a demonstrat un avantaj clar, comparativ cu propionatul de fluticazonă administrat prin inhalare, în monoterapie, utilizat ca

tratament inițial de întreținere. În general, glucocorticoizii inhalatori reprezintă tratamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților. AirFluSal Forspiro nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic ușor.

Salmeterol/propionat de fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme nu este recomandat pentru tratamentul astmului bronșic sever la adulți și copii; la pacienții cu astm bronșic sever, se recomandă stabilirea dozei adecvate de glucocorticoizi inhalatori înainte de inițierea tratamentului cu orice combinație în doze fixe.

Pentru doze care nu pot fi atinse cu AirFluSal Forspiro, sunt disponibile alte concentrații de medicamente conținând salmeterol/fluticazonă.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Adulți

O inhalație de propionat de fluticazonă 500 micrograme și salmeterol 50 micrograme administrat de două ori pe zi.

Grupuri speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală. Nu sunt date disponibile cu privire la utilizarea AirFluSal Forspiro la pacienții cu insuficiență hepatică.

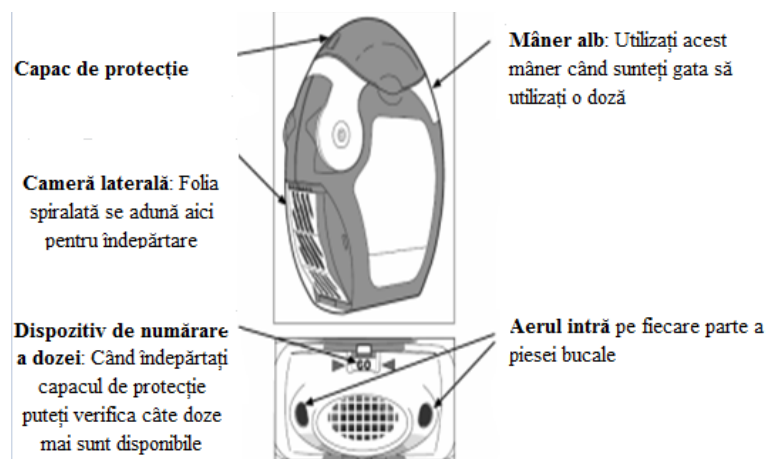
Copii și adolescenți

AirFluSal Forspiro nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți.

Instrucțiuni de utilizare:

Pacienții trebuie învățați să utilizeze inhalatorul Forspiro și utilizarea corectă trebuie verificată regulat. Inhalatorul conține 60 de doze de pudră dispuse în fâșii de folie răsucite. Acesta are un indicator al dozelor care arată câte doze sunt disponibile aflate între numerele 60 și 0. Când s-a ajuns la ultimele 10 doze, numerele vor apărea pe un fond roșu.

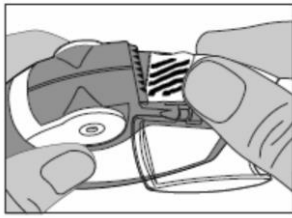
Inhalatorul nu este reîncărcabil – acesta trebuie eliminat când se golește și trebuie înlocuit cu altul nou.



Înainte de utilizarea inhalatorului

- Ușa laterală transparentă trebuie deschisă.

- Foliile trebuie îndepărtate din camera laterală prin extragerea cu grijă a foliei pe toată lungimea acesteia în sens invers zimților camerei laterale, așa cum este prezentat mai jos. Folia **nu trebuie împinsă sau trasă forțat**.



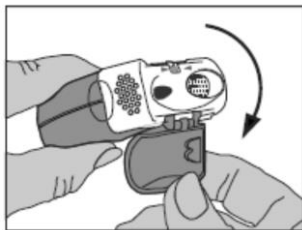
- Ușa camerei laterale trebuie închisă și folia folosită trebuie îndepărtată.

Notă: După utilizarea inhalatorului camera laterală se va umple treptat cu folie utilizată. Fâșiile de folie **cu bare negre nu conțin niciodată medicament**. Camera laterală trebuie verificată pentru observarea foliilor cu doze. **Nu trebuie să fie niciodată mai mult de 2 blistere** în camera laterală deoarece pot determina blocarea inhalatorului. Blisterele trebuie îndepărtate cu grijă din camera laterală după cum se arată mai sus și eliminate în condiții de siguranță.

Utilizarea inhalatorului

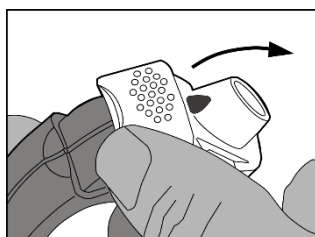
Inhalatorul trebuie ținut cu mâinile, așa cum este prezentat în imagini.

1. Deschiderea



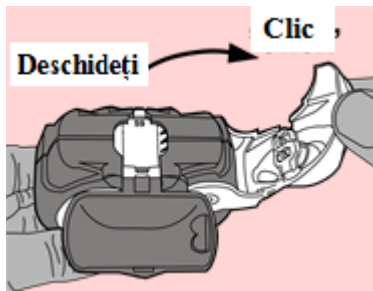
- **Capacul protector trebuie deschis în jos** pentru a se putea vedea piesa bucală.
- Trebuie verificată afișarea dozelor pentru a observa câte doze mai sunt.

2. Pregătirea dozei

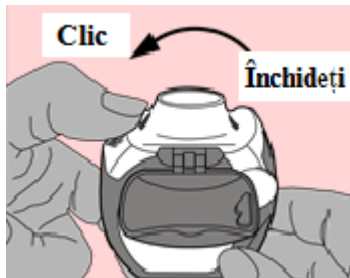


- **Capătul manetei albe trebuie ridicat.** Camera laterală trebuie închisă.

Notă: maneta albă trebuie mișcată numai când pacientul este pregătit pentru a inhala o doză din medicament. Dacă pacientul se joacă cu maneta albă acesta poate pierde din doze.



- **Deschidere:** Maneta albă trebuie trasă **cât de mult se poate până se aude un clic**. Această mișcare va aduce în poziție o nouă doză, numerotată în partea de sus.



- **Închidere:** Maneta albă trebuie închisă **complet** fiind introdusă cu un **clic** în poziția sa originală. Acum inhalatorul este pregătit pentru utilizare imediată.

3. Inhalarea dozei

- La depărtare de piesa bucală a inhalatorului, pacientul trebuie să expire cât de mult este posibil. Nu trebuie **niciodată să expire direct** în inhalator deoarece acest lucru poate afecta doza.
- Inhalatorul trebuie ținut cu **capacul de protecție în jos**.
- Buzele trebuie strânse ferm în jurul piesei bucale.
- Pacientul trebuie să inspire constant și adânc prin inhalator, nu pe nas.



- Inhalatorul trebuie îndepărtat din gură și **respirația** trebuie ținută **pentru 5-10 secunde** sau cât timp este posibil fără a determina disconfort.
- Apoi pacientul trebuie să expire încet, **dar nu în inhalator**.
- Capacul protector trebuie închis peste piesa bucală.
- Gura trebuie clătită cu apă care trebuie scuipată. Aceasta poate ajuta la prevenirea apariției infecțiilor fungice la nivelul gurii și a apariției răgușelii.

Curățare

- Partea exterioară a piesei bucale trebuie ștersă cu un șervețel curat, uscat dacă este nevoie.
- Inhalatorul nu trebuie demontat pentru curățare sau pentru alte motive!

- Părțile inhalatorului nu trebuie curățate cu apă sau șervețele umede deoarece pot fi afectate dozele!
- Nu introduceți niciodată un ac sau obiecte ascuțite în piesa bucală sau în alte părți deoarece puteți distruge inhalatorul!

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

Agravarea bolii

AirFluSal Forspiro nu trebuie utilizat pentru tratamentul crizelor 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 inhalatorul necesar pentru tratamentul crizei.

Tratamentul cu AirFluSal Forspiro nu trebuie inițiat pe parcursul unei crize sau în cazul deteriorării semnificative a astmului bronșic.

Pe parcursul tratamentului cu AirFluSal Forspiro pot apărea evenimente adverse grave aflate în legătură cu astmul bronșic. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului dacă simptomele astmului bronșic rămân de necontrolat sau se agravează după utilizarea AirFluSal Forspiro.

Creșterea necesității de utilizare a medicației de calmare a crizei (bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune) sau diminuarea răspunsului la aceasta, indică deteriorarea controlului și acești pacienți trebuie reevaluați de către medic.

Agravarea bruscă și progresivă a stării pacientului cu astm bronșic poate pune în pericol viața acestuia și necesită consult medical imediat. Trebuie luată în considerare creșterea dozei de glucocorticoid.

Odată ce simptomele astmului bronșic sunt controlate trebuie acordată atenție reducerii treptate a dozei de AirFluSal Forspiro. La reducerea dozelor pacienții trebuie evaluați periodic, acest fapt fiind important. Trebuie utilizată doza cea mai mică eficientă de AirFluSal Forspiro (vezi pct.4.2).

Pentru pacienții cu BPOC care se confruntă cu exacerbări, tratamentul cu corticosteroizi sistemici este de obicei indicat. Prin urmare, pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă simptomele se deteriorează cu AirFluSal Forspiro.

Tratamentul cu AirFluSal Forspiro nu trebuie întrerupt brusc la pacienții cu astm bronșic datorită riscului de exacerbare a simptomatologiei. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului. La pacienții cu BPOC, întreruperea tratamentului poate fi asociată, de asemenea, cu decompensare simptomatică și de aceea trebuie făcută sub supravegherea medicului.

Similar altor glucocorticoizi inhalatori, AirFluSal Forspiro trebuie administrat cu precauție în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau pasivă, infecții fungice sau virale sau altfel de infecții ale căilor respiratorii. Dacă este necesar, trebuie instituit imediat tratamentul adecvat.

Efecte cardiovasculare

Rar, AirFluSal Forspiro în doze terapeutice mari determină aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o reducere ușoară tranzitorie a concentrației plasmatică de potasiu. AirFluSal Forspiro trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu tulburări cardiovasculare severe sau aritmii cardiace și la pacienții cu diabet zaharat, tireotoxicoză, hipokaliemie

necorectată sau la pacienți cu predispoziție pentru hipopotasemie.

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 inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei.

Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea AirFluSal Forspiro trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

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

Efecte sistemice ale corticosteroidelor

Efectele sistemice pot să apară în cazul oricărui glucocorticoid administrat pe cale inhalatorie, în special la doze mari, prescrise pentru perioade lungi de timp. Probabilitatea apariției acestor reacții este mult mai mică în cazul terapiei inhalatorii decât în cazul corticosteroidelor administrați oral. Reacțiile adverse sistemice care pot să apară includ: sindrom Cushing, manifestări cushingoide, supresie corticosuprarenală, scădere a densității minerale osoase, cataractă și glaucom și mult mai rar un set de efecte psihologice și comportamentale care includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări ale somnului, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii și adolescenți) (a se vedea subtitlul *Copii și adolescenți* de mai jos pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroidelor administrați inhalator la copii și adolescenți). **Astfel, este important ca pacientul să fie reevaluat periodic și doza de glucocorticoid inhalator să fie scăzută până la doza cea mai mică, la care este menținut controlul astmului bronșic.**

Administrarea îndelungată de doze mari de glucocorticoizi cu administrare inhalatorie poate determina supresia funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută. De asemenea, au fost descrise cazuri foarte rare de apariție a supresiei funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută în timpul tratamentului cu propionat de fluticazonă în doze cuprinse între 500- 1000 micrograme pe zi. Insuficiența corticosuprarenală acută poate fi declanșată de anumite situații, incluzând: traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice scădere rapidă a dozei. Tabloul clinic este în general atipic și poate să includă: anorexie, dureri abdominale, scădere în greutate, fatigabilitate, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, reducerea stării de conștiență, hipoglicemie și convulsii. În perioadele de stres sau în timpul intervențiilor chirurgicale trebuie avut în vedere tratament suplimentar cu glucocorticoizi.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu propionat de fluticazonă pot să reducă necesitatea administrării orale a corticosteroidelor, însă pacienții care sunt trecuți de la tratamentul cu corticosteroizi forme orale pot rămâne cu riscul insuficienței corticosuprarenaliene pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu atenție, iar funcția suprarenală trebuie monitorizată regulat. Pacienții care au necesitat în trecut terapie de urgență cu corticosteroizi în doze mari pot, de asemenea, prezenta un risc crescut. Posibilitatea unui răspuns corticosuprarenalian insuficient trebuie avută întotdeauna în vedere în situațiile de urgență și în situații care pot declanșa o stare de stres, fiind necesară luarea în considerare a instituirii unui tratament adecvat cu corticosteroizi. Gradul afectării corticosuprarenaliene poate face necesară recomandarea medicului specialist.

Ritonavirul poate crește mult concentrațiile plasmatiche ale propionatului de fluticazonă. Ca urmare, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazului

când beneficiul potențial depășește riscul apariției reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene la administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă cu alți inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5).

Pneumonia la pacienții cu BPOC

La pacienții cu BPOC care primesc corticosteroizi inhalatori s-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv pneumonie care necesită spitalizare.

Se observă un risc crescut pentru pneumonie la creșterea dozei de steroid dar acest lucru nu a fost clar determinat pe parcursul studiilor.

Nu există evidențe clinice clare pentru diferențele de magnitudine ale riscului pentru pneumonie în cadrul produselor corticoide inhalatorii.

Medicii trebuie să fie prudenți cu privire la apariția pneumoniei la pacienții cu BPOC deoarece manifestările clinice ale acestor infecții se pot confunda cu simptomele acutizărilor BPOC.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumat curent, vârstă înaintată, greutate corporală redusă (IMC) și BPOC severă.

Interacțiuni cu inhibitori puternici CYP3A4

Utilizarea sistemică a ketoconazolului crește semnificativ expunerea sistemică la salmeterol. Aceasta poate determina creșterea incidenței efectelor sistemice (de exemplu prelungirea intervalului QT și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscul potențial pentru reacțiile adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

Tulburări de vedere

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

Copii și adolescenți

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

Se recomandă monitorizarea regulată a înălțimii copiilor și adolescenților care primesc tratament prelungit cu corticosteroizi inhalatori. **Doza din corticosteroidul inhalator trebuie redusă până la cea mai mică doză la care este menținut controlul astmului bronșic.**

Excipienți

AirFluSal Forspiro conține până la 11,33 mg lactoză/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 provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Propionat de fluticazonă

În condiții normale, după administrarea inhalatorie sunt atinse concentrații plasmatiche mici de propionat de fluticazonă, datorită metabolizării marcate la primul pasaj hepatic și clearance-ului sistemic mare, mediat prin intermediul citocromului CYP3A4, la nivel intestinal și hepatic. Ca urmare, sunt improbabile interacțiuni medicamentoase semnificative clinic datorate propionatului de fluticazonă.

Într-un studiu privind interacțiunile medicamentoase efectuat la voluntari sănătoși, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal și ritonavir (un inhibitor cu potență foarte mare 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 inhalator, datele privind aceste interacțiuni lipsesc, dar este de așteptat creșterea concentrației plasmatiche a acestuia. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și de supresie corticosuprarenaliană. Această asociere trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice corticosteroidiene.

Într-un studiu restrâns efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul, un inhibitor mai puțin potent al CYP3A4 a crescut cu 150% expunerea la propionat de fluticazonă după o singură administrare inhalatorie. Aceasta a determinat o scădere marcată a cortizolemiei comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Este de așteptat ca administrarea concomitentă a altor inhibitori potenți ai CYP3A4, cum este itraconazolul, și produse care conțin cobicistat și inhibitori moderați ai CYP3A4, cum este eritromicina, să crească expunerea sistemică la propionat de fluticazonă și riscul reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene. Asocierile trebuie utilizate numai în cazurile în care beneficiile depășesc riscul potențial apariției reacțiilor adverse ale corticoizilor sistemici, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru aceste reacții adverse.

Salmeterol

Inhibitori potenți ai CYP3A4

Co-administrarea ketoconazolului (400 mg oral o dată pe zi) și salmeterol (50 micrograme inhalator de două ori pe zi) la 15 voluntari sănătoși timp de 7 zile a determinat o creștere semnificativă a expunerii plasmatiche a salmeterolului (de 1,4 ori C_{max} și de 15 ori ASC). Aceasta poate determina o creștere a incidenței altor reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (de exemplu prelungirea intervalului QT și palpitații) comparativ cu tratamentul cu salmeterol sau ketoconazol în monoterapie (vezi pct. 4.4).

Nu s-au observat efecte clinice semnificative ale tensiunii arteriale, ritmului cardiac, glicemiei sau a potasemiei. Co-administrarea de ketoconazol nu a determinat creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare pentru salmeterol sau creșterea acumulării de salmeterol în cazul dozelor repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiile depășesc riscul potențial pentru reacții adverse sistemice la tratamentul cu salmeterol. Este puțin probabil să existe un risc similar de interacțiune cu alți inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu

itraconazol, telitromicină, ritonavir).

Inhibitori moderați ai CYP3A4

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

La om nu sunt suficiente date. Totuși, studiile la animale nu au evidențiat efecte ale salmeterolului sau propionatului de fluticazonă asupra fertilității.

Sarcina

Un număr mare de date referitoare la femeile gravide (mai mult de 1000 sarcini) nu au indicat toxicitate malformativă sau fetoneonatală legată de salmeterol și propionatul de fluticazonă. În studiile la animale au apărut anomalii fetale după administrarea de agoniști β_2 -adrenergici și glucocorticoizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea AirFluSal Forspiro în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic matern depășește orice risc potențial la făt.

La gravide trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de propionat de fluticazonă pentru a obține controlul adecvat al astmului bronșic.

Alăptare

La om, nu sunt disponibile date cu privire la excreția salmeterolului și propionatului de fluticazonă în laptele matern.

Studiile au arătat că la femelele de șobolan, atât salmeterolul și propionatul de fluticazonă, cât și metabolizii acestora sunt excretați în lapte.

Există un risc posibil pentru nou-născuți/sugari care nu trebuie exclus. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau tratamentul cu AirFluSal Forspiro, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și cele ale tratamentului pentru mamă.

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

AirFluSal Forspiro nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

Evenimentele adverse asociate cu salmeterol/propionat de fluticazonă au fost enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme, 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 $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Frecvențele sunt rezultate din datele furnizate din studiile clinice. Nu a fost luată în considerare frecvența de apariție a acestora la grupul placebo.

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infectări	Candidoză orală și faringiană	Frecvente
	Pneumonie (la pacienții cu BPOC)	Frecvente ^{1,3,5}
	Bronșită	Frecvente ^{1,3}
	Candidoză esofagiană	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări:	
	Reacții de hipersensibilitate cutanate	Mai puțin frecvente
	Edem angioneurotic (în principal edem facial și orofaringian)	Rare
	Simptome respiratorii (dispnee)	Mai puțin frecvente
	Simptome respiratorii (bronhospasm)	Rare
	Reacții anafilactice incluzând șoc anafilactic	Rare
Tulburări endocrine	Sindrom Cushing, Caracteristici de tip cushinoid, Supresie corticosuprarenală, Întârziere a creșterii la copii și adolescenți, Scădere a densității minerale osoase	Rare ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Frecvente ³
	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente ⁴
Tulburări psihice	Anxietate	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente
	Modificări de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie și iritabilitate	Rare

	(predominant la copii) Depresie, agresivitate (predominant la copii)	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente ¹
	Tremor	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă	Mai puțin frecvente
	Glaucom	Rare ⁴
	Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)	Frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente
	Aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole)	Rare
	Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
	Angină pectorală	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Nazofaringită	Foarte frecvente ^{2,3}
	Iritare a gâtului	Frecvente
	Răgușeală/disfonie	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente ^{1,3}
	Bronhospasm paradoxal	Rare ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Contuzii	Frecvente ^{1,3}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Fracturi traumatice	Frecvente ^{1,3}
	Artralгии	Frecvente
	Mialгии	Frecvente

- 1 Raportate frecvent cu placebo
- 2 Raportate foarte frecvent cu placebo
- 3 Raportate pe parcursul a 3 ani într-un studiu cu BPOC
- 4 Vezi pct. 4.4
- 5 Vezi pct. 5.1

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea AirFluSal Forspiro trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

Datorită propionatului de fluticazonă, la unii pacienți poate să apară disfonie și candidoză orofaringiană și rar, a esofagului. La acești pacienți, atât răgușeala cât și incidența candidozei pot fi reduse prin clătirea cu apă a cavității bucale și/sau periajul dinților după inhalarea medicamentului. În timpul tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă, candidoza simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindrom Cushing, manifestări de tip cushingoid, supresie corticosuprarenaliană, întâzieri ale creșterii la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii pot prezenta de asemenea anxietate, tulburări ale somnului și tulburări de comportament, incluzând hiperactivitate și iritabilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice despre supradozajul cu AirFluSal Forspiro, cu toate acestea, date despre supradozajul pentru fiecare substanță activă în parte sunt prezentate mai jos.

Semnele și simptomele în supradozajul cu salmeterol sunt: amețeală, creșterea tensiunii sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu AirFluSal Forspiro trebuie întreruptă datorită supradozajului componentei beta-agoniste a medicamentului, trebuie avută în vedere administrarea de corticoterapie de substituție adecvată. În plus, poate să apară hipokaliemie și trebuie monitorizate valorile potasiului seric. Trebuie luată în considerare refacerea rezervei de potasiu.

Acut: Inhalarea acută a unor doze mai mari de propionat de fluticazonă decât cele recomandate poate determina inhibarea temporară a funcției corticosuprarenaliene. Aceasta nu necesită intervenție de urgență, având în vedere că funcția corticosuprarenalei revine la nivelul normal în câteva zile, lucru

demonstrat prin măsurarea cortizolemiei.

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

În cazul supradozajului atât cronic cât și acut cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu AirFluSal Forspiro poate fi 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 anticolinergicele

Codul ATC: R03AK06.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

AirFluSal Forspiro conține salmeterol și propionat de fluticazonă cu moduri diferite de acțiune.

Mecanismele respective de acțiune ale ambelor medicamente sunt discutate mai jos:

Salmeterol

Salmeterol este un β_2 -agonist selectiv cu durată lungă de acțiune (12 ore) cu un lanț lung care se leagă de site-ul extern al receptorului.

Salmeterolul produce bronhodilatație cu durată lungă de acțiune, de cel puțin 12 ore comparativ cu dozele recomandate convenționale de β_2 -agoniști cu durată scurtă de acțiune.

Propionat de fluticazonă

Propionatul de fluticazonă administrat prin inhalare în dozele recomandate are acțiune antiinflamatoare glucocorticoidă la nivel pulmonar, determinând reducerea simptomelor și exacerbarea astmului bronșic, fără reacțiile adverse observate în cazul administrării sistemice a corticosteroizilor.

Eficacitatea și siguranța clinică

Studii clinice pentru astm bronșic

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

* Un control bun al astmului bronșic a fost atins mai rapid la pacienții tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator administrat în monoterapie.

Durata de tratament până la obținerea primei săptămâni individuale bine controlate pentru 50% dintre subiecți a fost de 16 zile pentru salmeterol/propionat de fluticazonă, comparativ cu 37 zile pentru grupul tratat cu corticosteroid inhalator. În subgrupul de pacienți astmatici netratați anterior cu steroizi, durata de tratament până la prima săptămână individuală bine controlată a fost de 16 zile în cazul tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă, comparativ cu 23 zile în cazul tratamentului cu corticosteroid inhalator.

Rezultatele globale din studii clinice demonstrează că:

Procentul de pacienți care au obținut nivelul de astm bronșic *bine controlat (BC) și **controlat total (CT) pe o perioadă de 12 luni				
Tratament anterior studiului	Salmeterol/propionat de fluticazonă		Propionat de fluticazonă	
	BC	CT	BC	CT
Fără corticosteroid inhalator (numai cu BADSA)	78%	50%	70%	40%
Doze mici de corticosteroid inhalator (≤ 500 micrograme DPB sau echivalentul dozei zilnice)	75%	44%	60%	28%
Doze medii de glucocorticoid inhalator ($> 500 - 1000$ micrograme DPB sau echivalentul dozei zilnice)	62%	29%	47%	16%
Rezultatele globale din cele trei niveluri de tratament	71%	41%	59%	28%

*Astm bronșic bine controlat: dacă scorul simptomatic mai mare de 1 s-a menținut ≤ 2 zile (scor simptomatic 1 definit ca "simptome manifestate o perioadă scurtă în timpul zilei"), utilizarea BADSA ≤ 2 zile și ≤ 4 manifestări/săptămână, mai mare sau egală cu 80% din valoarea expiratorie matinală maximă prezisă, fără treziri în timpul nopții, fără exacerbări și fără reacții adverse care necesită o modificare a tratamentului.

**Control total al astmului bronșic; fără simptome, fără utilizare BADSA, mai mare sau egală cu 80% din valoarea expiratorie matinală maximă prezisă, fără treziri în timpul nopții, fără exacerbări și fără reacții adverse care necesită o modificare a tratamentului.

Rezultatele acestui studiu sugerează că utilizarea de salmeterol/propionat de fluticazonă 50/100 micrograme de două ori pe zi poate fi luată în considerare ca tratament inițial de întreținere la pacienții cu astm bronșic moderat persistent pentru care controlul rapid al astmului bronșic este considerat esențial (vezi pct. 4.2).

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat la 318 pacienți cu astm bronșic persistent, cu vârsta ≥ 18 ani, a evaluat siguranța și toleranța administrării a două inhalări de două ori pe zi (doză dublă) de salmeterol/propionat de fluticazonă timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea administrării inhalatorii cu fiecare concentrație de salmeterol/propionat de fluticazonă, timp de până la 14 zile, a determinat o ușoară creștere a reacțiilor adverse determinate de β -agonist (tremor; 1 pacient [1%] comparativ cu 0, palpitații; 6 [3%] comparativ cu 1 [$<1\%$], crampe musculare; 6 [3%] comparativ cu 1 [$<1\%$]) și o incidență similară a reacțiilor adverse determinate de corticosteroidul

administrat prin inhalare (de exemplu candidoză bucală; 6 [6%] comparativ cu 16 [8%], răgușeală; 2 [2%] comparativ cu 4 [2%]), prin comparație cu o inhalare de două ori pe zi. Ușoara creștere a reacțiilor adverse determinate de β -agonist trebuie luată în considerare dacă medicul analizează posibilitatea dublării dozei de salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienții adulți care necesită un tratament suplimentar de scurtă durată (până la 14 zile) cu corticosteroizi administrați prin inhalare.

Studii clinice la pacienți cu BPOC

TORCH a fost un studiu cu durata de 3 ani, realizat pentru evaluarea efectului administrării de salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme de două ori pe zi, salmeterol 50 micrograme de două ori pe zi, propionat de fluticazonă (PF) 500 micrograme de două ori pe zi sau placebo asupra mortalității din orice cauză la pacienții cu BPOC. Pacienții cu BPOC, cu o valoare inițială a FEV₁ < 60% din valoarea normală prezisă (înainte de bronhodilatator) au fost randomizați pentru administrarea de medicamente în regim dublu-orb. Pe durata studiului, pacienților li s-a permis tratamentul obișnuit pentru BPOC, cu excepția altor corticosteroizi administrați prin inhalare, a bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune și a corticosteroizilor administrați sistemici pe termen lung. Situația supraviețuirii la 3 ani s-a stabilit pentru toți pacienții, indiferent de retragerea din tratamentul cu medicamentul de studiu. Criteriul final principal l-a constituit reducerea mortalității din orice cauză la 3 ani pentru salmeterol/propionat de fluticazonă, comparativ cu placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	Fluticazonă 500 N=1534	Salmeterol/PF 50/500 N=1533
Mortalitatea din orice cauză la 3 ani				
Număr de decese (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risc relativ comparativ cu placebo (CI)	Nu este cazul	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
Valoare p		0,180	0,525	0,052 ¹
Risc relativ Salmeterol/PF 50/500 comparativ cu administrarea componentelor în monoterapie (CI)	Nu este cazul	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	Nu este cazul
Valoare p		0,481	0,007	
1. Valoare p nesemnificativă după ajustarea pentru 2 analize intermediare privind compararea eficacității principale dintr-o analiză log-rank stratificată în funcție de statusul de fumător				

A existat o tendință către îmbunătățirea ratei de supraviețuire la subiecții tratați cu propionat de fluticazonă/salmeterol comparativ cu administrarea placebo de-a lungul perioadei de 3 ani; cu toate acestea, acest lucru nu a atins nivelul de semnificație statistică $p \leq 0,05$.

Procentul de pacienți care au decedat în 3 ani din cauze legate de BPOC a fost de 6,0% pentru placebo, 6,1% pentru salmeterol, 6,9% pentru PF și 4,7% pentru salmeterol/propionat de fluticazonă.

Numărul mediu de exacerbări moderate până la severe pe an a fost semnificativ redus prin administrarea de salmeterol/propionat de fluticazonă, comparativ cu tratamentul cu salmeterol, PF și administrare placebo (incidența medie în grupul cu salmeterol/propionat de fluticazonă 0,85

comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu PF și 1,13 în grupul cu placebo). Aceasta presupune o reducere a incidenței exacerbărilor moderate până la severe de 25% (ÎI 95%: 19% până la 31%; $p < 0,001$) comparativ cu placebo, 12% comparativ cu salmeterol (ÎI 95%: 5% până la 19%, $p = 0,002$) și 9% comparativ cu PF (ÎI 95%: 1% până la 16%, $p = 0,024$). Salmeterol și PF au redus semnificativ ratele de exacerbare comparativ cu placebo, cu 15% (ÎI 95%: 7% până la 22%; $p < 0,001$) și 18% (ÎI 95%: 11% până la 24%; $p < 0,001$).

Calitatea vieții relațională cu sănătatea măsurată prin Chestionarul respirator St. George (SGRQ) s-a îmbunătățit la toate tratamentele cu substanțe active, comparativ cu administrare placebo. Ameliorarea medie pe parcursul a trei ani pentru tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu administrare placebo a fost -3,1 unități (ÎI 95%: -4,1 până la -2,1; $p < 0,001$), comparativ cu tratamentul cu salmeterol a fost -2,2 unități ($p < 0,001$) și comparativ cu tratamentul cu PF a fost -1,2 unități ($p = 0,017$). O reducere cu 4 unități se consideră relevantă din punct de vedere clinic.

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

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

Studiile SCO40043 și SCO100250 au fost studii randomizate, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele, reproductibile, de comparare a efectului salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi (doză neaprobă pentru tratamentul BPOC în Uniunea Europeană) cu salmeterol 50 micrograme administrat de două ori pe zi asupra incidenței anuale de exacerbări moderate/severe la subiecții cu BPOC cu valoarea FEV1 mai mică de 50% din cea previzionată și exacerbări în antecedente. Exacerbările moderate/severe au fost definite ca agravarea simptomelor care necesită tratament cu corticosteroizi administrați pe cale orală și/sau antibiotice sau spitalizare.

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

Rezultatele ambelor studii au arătat că tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 a determinat o incidență anuală semnificativ mai redusă a exacerbărilor moderate/severe ale BPOC

comparativ cu salmeterol (SCO40043: 1,06, respectiv 1,53 per subiect pe an, proporția incidenței de 0,70, ÎI 95%: 0,58 până la 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10, respectiv 1,59 per subiect pe an, proporția incidenței de 0,70, ÎI 95%: 0,58 până la 0,83, $p < 0,001$). Constatările pentru criteriile secundare de eficacitate (timpul scurs până la prima exacerbare moderată/severă, incidența anuală a exacerbărilor care necesită corticosteroizi administrați pe cale orală și valoarea FEV1 dimineața, înainte de administrarea dozei) au favorizat semnificativ administrarea de salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme de două ori pe zi, față de administrarea de salmeterol. Tipul reacțiilor adverse a fost similar, cu excepția unei incidențe mai crescute a pneumoniilor și a reacțiilor adverse locale cunoscute (candidoză și disfonie) la grupul tratat cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme de două ori pe zi, comparativ cu salmeterol. Au fost raportate evenimente asociate pneumoniei la 55 (7%) subiecți din grupul tratat cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme de două ori pe zi și la 25 (3%) din grupul tratat cu salmeterol. Incidența crescută a pneumoniei raportate în grupul tratat cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme de două ori pe zi pare să aibă o magnitudine similară cu incidența raportată după tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme de două ori pe zi din studiul TORCH.

Astm bronșic

Studiul multicentric de cercetare a salmeterolului în astmul bronșic (SMART)

Studiul multicentric de cercetare a salmeterolului în astmul bronșic (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART) a fost un studiu cu durata de 28 săptămâni desfășurat în SUA, care a evaluat siguranța salmeterolului comparativ cu placebo adăugat la terapia obișnuită la subiecții adulți și adolescenți. Deși nu au existat diferențe semnificative în criteriul final de evaluare principal al numărului combinat de decese de cauză respiratorie și experiențe respiratorii cu risc vital, studiul a arătat o creștere semnificativă a deceselor legate de astmul bronșic la pacienții la care s-a administrat salmeterol (13 decese din 13.176 pacienți tratați cu salmeterol față de 3 decese din 13.179 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 istoric de spitalizare asociată cu astmul bronșic sau exacerbarea astmului bronșic în anul precedent. Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost de a determina dacă adăugarea de BADLA la terapia cu CSI (salmeterol-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 11.679 și 6.208 subiecți au fost randomizați și au primit tratament în studiile AUSTRI și respectiv VESTRI. Pentru criteriul principal de evaluare a siguranței, s-a realizat non-inferioritatea pentru ambele studii (vezi Tabelul de mai jos).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-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

^aDacă estimarea superioară cu ÎÎ 95 % pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, atunci a fost concluzionată non-inferioritatea.

^bDacă estimarea superioară cu ÎÎ 95 % pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,675, atunci a fost concluzionată non-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

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 durata 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 durata 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 cohortei 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 (II 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 (II 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

În scopuri farmacocinetice, fiecare componentă poate fi analizată separat.

Salmeterol

Salmeterolul acționează local la nivelul plămânilor și, de aceea, concentrațiile plasmatice nu reprezintă un indiciu al efectelor terapeutice. În plus, sunt disponibile doar date limitate privind parametrii farmacocinetici ai salmeterolului, din cauza dificultăților tehnice de analiză a medicamentului la nivel plasmatic, din cauza concentrațiilor plasmatice reduse (aproximativ 200 picograme/ml sau mai puțin) atinse după administrarea prin inhalare a dozelor terapeutice.

Propionat de fluticazonă

Absorbție:

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

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

Distribuție:

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

Legarea de proteinele plasmatică este de 91%.

Metabolizare:

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

Eliminare:

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

În studiile efectuate la animale cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere, s-a demonstrat că glucocorticosteroizii induc malformații (palatoschizis, malformații la nivelul scheletului). Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale la animale nu par să fie relevante pentru om, ținând cont de dozele recomandate. Studiile la animale, efectuate cu salmeterol xinafoat, au demonstrat toxicitate embriofetală numai la valori mari de expunere. După administrarea concomitentă, s-au observat incidențe crescute de transpoziție a arterei ombilicale și de osificare incompletă a osului occipital la șobolani, în cazul administrării de doze asociate cu anomalii cunoscute induse de glucocorticoizi. Nici salmeterol xinafoat nici propionatul de fluticazonă nu au demonstrat potențial de toxicitate genetică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dispozitiv inhalator de plastic conținând blistere din OPA-Al-PVC/Al cu 60 unidoze de pulbere.

Mărimi de ambalaj:

1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 10 dispozitive conținând 60 doze.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

12945/2020/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023