

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Serflo 25 micrograme/125 micrograme/doză suspensie de inhalat presurizată  
Serflo 25 micrograme/250 micrograme/doză suspensie de inhalat presurizată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare acționare a dispozitivului care conține salmeterol/propionat de fluticazonă furnizează: 25 micrograme salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și 125 sau 250 micrograme propionat de fluticazonă (administrat prin valvă). Aceasta este echivalentă cu 21 micrograme salmeterol și 110 sau 220 micrograme propionat de fluticazonă furnizate prin actuator (doza administrată).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată.  
Containerul conține o suspensie omogenă, de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Serflo este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri de substanțe active (beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid cu administrare inhalatorie):

- pacienți care nu sunt controlați în mod adecvat prin administrarea inhalatorie de corticosteroizi și beta-2-agonist cu durată scurtă de acțiune, „în funcție de necesități”

sau

- pacienți care sunt deja controlați adecvat cu ambele, corticosteroizi cu administrare inhalatorie și beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Serflo este indicat pentru utilizare strict inhalatorie.

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

Pacienții trebuie reevaluați în mod regulat de către un medic, pentru a se asigura că doza de Serroflo pe care o utilizează rămâne optimă, și va fi modificată numai la recomandarea medicului. **Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză la care se menține controlul eficace al simptomelor. În cazul în care controlul simptomelor se menține cu cea mai mică doză a combinației, administrată de două ori pe zi, următoarea etapă poate include încercarea de a administra un corticosteroid inhalator în monoterapie.** Ca alternativă, pacienții care necesită un beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune pot fi trecuți la terapia cu salmeterol/propionat de fluticazonă, administrat în priză unică zilnică, dacă, în opinia medicului care prescrie tratamentul, aceasta ar fi adecvată pentru menținerea controlului asupra bolii. În eventualitatea administrării o dată pe zi, la pacienții cu antecedente de simptome nocturne, doza trebuie administrată noaptea, iar la pacienții cu antecedente de simptome în principal diurne, doza trebuie administrată dimineața.

Pacienții trebuie tratați cu concentrația de Serroflo care conține doza de propionat de fluticazonă corespunzătoare severității bolii lor.

Medicii care prescriu trebuie să aibă în vedere că, la pacienții cu astm bronșic, propionatul de fluticazonă este la fel de eficace ca orice alt corticosteroid administrat inhalator la aproximativ jumătate din doza zilnică exprimată în micrograme. Dacă un anumit pacient necesită o doză care nu se regăsește în intervalul de doze recomandate, trebuie prescrise doze adecvate de beta-agonist și/sau corticosteroid.

#### Doze recomandate

##### Adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani:

- Două inhalări de 25 micrograme salmeterol și 125 micrograme propionat de fluticazonă de două ori pe zi, zilnic
- sau
- Două inhalări de 25 micrograme salmeterol și 250 micrograme propionat de fluticazonă de două ori pe zi, zilnic.

Nu s-a demonstrat un beneficiu clar în comparație cu propionatul de fluticazonă administrat în monoterapie, utilizat inițial ca terapie de întreținere, dacă lipsesc unul sau două criterii de severitate. În general, corticosteroizii rămân tratamentul de primă linie pentru majoritatea pacienților. Serroflo nu este recomandat în abordarea terapeutică inițială a astmului bronșic ușor.

La pacienții care au sau este cel mai probabil să aibă dificultăți de coordonare a acționării cu inspirația, se recomandă utilizarea unui dispozitiv de tip cameră de inhalare (spacer) care conține Serroflo.

Se pot utiliza un distanțier cum este Volumatic sau AeroChamber Plus sau alte dispozitive de distanțiere (în funcție de reglementările naționale). Datele farmacocinetice după administrarea unei doze unice au demonstrat că expunerea sistemică la salmeterol și propionat de fluticazonă se poate modifica atunci când se utilizează dispozitive de distanțiere diferite (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie instruiți privind utilizarea și îngrijirea adecvată a inhalatorului și dispozitivului lor de tip cameră de inhalare și li se va verifica tehnica de administrare a medicamentului, pentru a garanta o furnizare optimă de medicament inhalat în plămâni. Pacienții trebuie să continue să utilizeze același model de dispozitiv de tip cameră de inhalare, întrucât comutarea între modele poate duce la modificări ale dozei administrate în plămâni (vezi pct. 4.4).

Restabilirea dozei la cea mai scăzută doză eficace trebuie întotdeauna să respecte introducerea sau modificarea unui dispozitiv de tip cameră de inhalare.

#### Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență renală sau vârstnici nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date privind utilizarea salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Instrucțiuni de utilizare

Pacienții trebuie instruiți privind utilizarea adecvată a inhalatorului lor (vezi prospectul cu informații pentru pacient).

În timpul inhalării, de preferat, pacientul trebuie să stea așezat sau în picioare. Inhalatorul a fost proiectat pentru utilizarea în poziție verticală.

### Testarea inhalatorului

Înainte de prima utilizare, pacienții trebuie să scoată capacul piesei bucale prin apăsarea ușoară a părților laterale ale acestuia, să agite inhalatorul bine, să țină inhalatorul între degete și degetul mare, cu degetul mare amplasat pe bază, sub piesa bucală și să elibereze patru pulverizări în aer pentru a se asigura că acesta funcționează. Inhalatorul trebuie agitat chiar înainte de fiecare pulverizare. Dacă inhalatorul nu a fost utilizat timp de o săptămână sau mai mult, pacienții trebuie să agite bine inhalatorul și să elibereze două pulverizări în aer.

### Mod de administrare

1. Pacienții trebuie să scoată capacul piesei bucale apăsând ușor părțile laterale ale acestuia.
2. Pacienții trebuie să verifice interiorul și exteriorul inhalatorului inclusiv piesa bucală pentru a detecta prezența unor părți mobile, care s-au detașat.
3. Pacienții trebuie să agite inhalatorul pentru a se asigura că orice obiecte mobile sunt eliminate, iar conținutul inhalatorului este amestecat uniform.
4. Pacienții trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală între degete și degetul mare, cu degetul mare pe bază, sub piesa bucală.
5. Pacienții trebuie să expire cât de mult le este confortabil și apoi să plaseze piesa bucală în gură între dinți și să-și strângă buzele în jurul acesteia. Pacienții trebuie instruiți să nu muște piesa bucală.
6. Imediat după inițierea inspirației pe gură, pacienții trebuie să apese ferm în jos partea superioară a inhalatorului pentru a elibera salmeterol și propionat de fluticazonă, inspirând constant și profund în continuare.
7. Ținându-și respirația, pacienții trebuie să-și scoată inhalatorul din gură și să ia degetul de pe partea superioară a inhalatorului. Pacienții trebuie să continue să-și țină respirația cât timp le este confortabil.
8. Pentru a efectua o a doua inhalare, pacienții trebuie să mențină inhalatorul în poziție verticală și să aștepte aproximativ jumătate de minut înainte de a repeta pașii de la 3 la 7.
9. Pacienții trebuie să pună imediat la loc capacul piesei bucale în direcția corectă, apăsând ferm și fixând capacul pe poziție. Apăsarea capacului nu necesită o forță excesivă și se va fixa cu un clic pe poziție.

### **IMPORTANT**

Pacienții nu trebuie să se grăbească la pașii 5, 6 și 7. Este important ca pacienții să înceapă să inspire cât mai lent posibil, chiar înainte de a-și acționa inhalatorul. Inițial, pacienții trebuie să exerseze în fața oglinzii de câteva ori. Dacă observă „ceață” care iese din partea superioară a inhalatorului lor sau din colțurile gurii lor, trebuie să reia operația începând cu pasul 3.

Pacienții trebuie să își clătească gura cu apă și să scuipe și/sau să își perieze dinții după fiecare administrare, pentru a minimiza riscul de apariție a candidozei orofaringiene și a răgușelii.

Pacienții trebuie să ia în considerare procurarea unui inhalator de schimb atunci când indicatorul arată numărul „40” și culoarea indicatorului se modifică din verde în roșu. A se înceta utilizarea inhalatorului atunci când indicatorul arată „0”, deoarece este posibil ca pulverizările rămase în dispozitiv să nu fie suficiente pentru administrarea unei doze complete. A nu se încerca niciodată modificarea numerelor de pe indicator sau detașarea indicatorului de pe inhalator. Indicatorul nu poate fi resetat și este atașat în permanență la inhalator.

## Curățarea

Inhalatorul dumneavoastră trebuie curățat cel puțin o dată pe săptămână.

1. Se scoate capacul piesei bucale.
2. Nu se scoate niciodată containerul metalic din carcasa din plastic.
3. Se șterge interiorul și exteriorul piesei bucale și carcasa din plastic cu o lavetă sau o cârpă uscată.
4. Se pune la loc capacul piesei bucale. Aceasta nu necesită o forță excesivă, capacul se va fixa cu un clic pe poziție.

A NU SE INTRODUC CONTAINERUL METALIC ÎN APĂ.

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Salmeterol/propionat de fluticazonă nu trebuie utilizat pentru a trata simptomele crizelor de astm bronșic pentru care este necesar un bronhodilatator cu durată scurtă și rapidă de acțiune. Pacienții trebuie sfătuiți să păstreze tot timpul asupra lor medicamentul lor necesar pentru tratamentul unei crize de astm bronșic.

Pacienții nu trebuie să utilizeze tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă în timpul unui episod de exacerbare sau dacă prezintă o agravare sau deteriorare acută a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă pot apărea reacții adverse și exacerbări grave aferente astmului bronșic. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care nu se mai realizează controlul astmului bronșic sau dacă simptomele se agravează după inițierea administrării salmeterol/propionat de fluticazonă.

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

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

După realizarea controlului simptomelor astmului bronșic, trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei de salmeterol/propionat de fluticazonă. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsura derulării tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace de salmeterol/propionat de fluticazonă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă nu trebuie întrerupt brusc datorită riscului de exacerbare a afecțiunii. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului.

Similar altor medicamente care conțin corticosteroizi, salmeterol/propionat de fluticazonă trebuie administrat cu atenție în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau pasivă, și infecții fungice, virale sau altfel de infecții ale căilor respiratorii. Dacă este necesar, trebuie administrat imediat tratament corespunzător.

Rareori, salmeterol/propionat de fluticazonă poate cauza aritmii cardiace, de exemplu, tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o ușoară scădere temporară a concentrației plasmatice de potasiu în cazul administrării de doze terapeutice mari. Prin urmare, salmeterol/propionat de fluticazonă trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu afecțiuni cardiace severe,

anomalii de ritm cardiac și la pacienții cu diabet zaharat, tireotxicoză, hipokalemie netratată sau la pacienții predispuși la concentrații plasmatiche scăzute de potasiu.

S-au raportat foarte rar cazuri de creștere a valorilor glicemiei (vezi pct. 4.8), iar acest lucru trebuie avut în vedere la prescrierea medicamentului pentru pacienții cu antecedente de diabet zaharat.

În mod similar altor tratamente inhalatorii, 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 rapidă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea salmeterol/propionat de fluticazonă trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, trebuie instituit tratamentul alternativ.

Au fost raportate reacții adverse ale  $\beta_2$ -agoniștilor precum tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării regulate.

Pot apărea reacțiile adverse sistemice observate în cazul utilizării inhalatorii a oricărui corticosteroid, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Comparativ cu administrarea orală de corticosteroizi, este mai puțin probabil ca aceste reacții adverse să apară. Posibilele efecte sistemice includ sindromul Cushing, caracteristicile de tip cushingoid, supresia suprarenală, scăderea densității minerale osoase, cataracta, glaucomul și mai rar, o gamă de efecte psihologice și comportamentale, inclusiv hiperactivitatea psihomotorie, tulburările de somn, anxietatea, depresia sau agresivitatea (mai ales la copii și adolescenți) (a se vedea sub-titlul *Copii și adolescenți* de mai jos, pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroizilor administrați inhalator la copii și adolescenți). **Prin urmare, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod periodic, iar doza de corticosteroid inhalator să fie redusă la cea mai mică doză la care se menține controlul eficient al astmului bronșic.**

Tratamentul îndelungat al pacienților cu doze mari de corticosteroizi inhalatori poate determina supresia funcției corticosuprarenale și insuficiență suprarenală acută. Au fost descrise cazuri foarte rare de apariție a supresiei funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută asociate utilizării de doze de propionat de fluticazonă cuprinse între 500 și 1000 micrograme. Situațiile care pot declanșa criza suprarenală acută includ traumatismele, intervenția chirurgicală sau reducerea rapidă a dozei. Tabloul clinic este, de obicei, vag și poate include anorexia, durerea abdominală, scăderea în greutate, oboseala, cefaleea, greața, hipotensiunea arterială, reducerea stării de conștiență, hipoglicemia și convulsiile. Trebuie luat în considerare tratamentul suplimentar cu corticosteroid administrat sistemic în timpul perioadelor de stres sau al intervenției chirurgicale electiv.

Absorbția sistemică a salmeterolului și propionatului de fluticazonă se face în principal prin intermediul plămânilor. Având în vedere că utilizarea unui dispozitiv de tip cameră de inhalare cu un inhalator cu doză măsurată poate crește cantitatea de medicament administrată în plămâni, trebuie menționat faptul că aceasta poate duce la o creștere a riscului de reacții adverse sistemice. Datele farmacocinetice obținute după administrarea de doze unice au demonstrat că expunerea sistemică la salmeterol și propionat de fluticazonă poate fi crescută până la de două ori mai mult la utilizarea unui dispozitiv de tip cameră de inhalare Volumatic cu suspensia de inhalat presurizată cu salmeterol și propionat de fluticazonă, în comparație cu dispozitivul de tip cameră de inhalare Aerochamber plus.

Beneficiile tratamentului inhalator cu propionat de fluticazonă ar trebui să reducă necesitatea administrării corticosteroizilor pe cale orală, dar pacienții care trec de la administrarea orală de corticosteroizi, rămân expuși riscului de insuficiență suprarenală, pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție, iar funcția corticosuprarenale trebuie să fie monitorizată regulat. Pacienții care în trecut au necesitat tratament de urgență cu doze mari de corticosteroizi pot fi la rândul lor expuși riscului. Trebuie avută întotdeauna în vedere această posibilitate de afectare reziduală în situații de urgență sau electiv care, cel mai probabil, generează stres și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat cu corticosteroizi. Gradul insuficienței suprarenale poate necesita recomandarea unui medic specialist înainte de efectuarea procedurilor electiv.

Utilizarea concomitentă de ritonavir poate crește mult concentrația plasmatică de propionat de fluticazonă. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale pentru pacient depășesc riscul de reacții adverse la corticosteroidul administrat sistemic. De asemenea, există un risc crescut de reacții adverse sistemice în cazul utilizării concomitente a propionatului de fluticazonă cu alți inhibitori potenți ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

#### Pneumonia la pacienții cu BPOC

Într-un studiu efectuat la pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), pe parcursul a 3 ani, cărora li s-a administrat combinația fixă propionat de fluticazonă/salmeterol prin intermediul dispozitivului Diskus/Accuhaler comparativ cu placebo, a fost raportată o incidență crescută a infecțiilor tractului respirator inferior (în special pneumonii și bronșite) (vezi pct. 4.8). În studiul BPOC pe parcursul a 3 ani, pacienții în vârstă, pacienții cu un index mic de masă corporală (< 25 kg/m<sup>2</sup>) și pacienții cu boală foarte severă (FEV<sub>1</sub> <30% din valoarea prezisă) au prezentat un risc crescut de apariție a pneumoniei indiferent de tratament. Medicii trebuie să fie atenți în ce privește posibila apariție a pneumoniei sau infecțiilor tractului respirator inferior la pacienții cu BPOC, deoarece simptomele acestor infecții și exacerbările se suprapun frecvent. În cazul apariției pneumoniei la un pacient cu BPOC sever, tratamentul cu Serroflo trebuie reevaluat. Siguranța și eficacitatea Serroflo nu a fost stabilită în cazul pacienților cu BPOC și, prin urmare, Serroflo nu este indicat în tratamentul pacienților cu BPOC.

Utilizarea concomitentă de ketoconazol administrat sistemic crește semnificativ expunerea la salmeterol. Acest lucru duce la reacții adverse sistemice (de exemplu, prelungire a intervalului QTc și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie, prin urmare, evitat, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscul potențial crescut de reacții adverse la tratamentul cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

#### Copii și adolescenți

Adolescenții cu vârsta < 16 ani care utilizează doze mari de propionat de fluticazonă (de regulă, ≥ 1000 micrograme pe zi) pot prezenta risc crescut de efecte sistemice. Efectele sistemice pot apărea, în special, la doze mari prescrise pentru perioade îndelungate de timp. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia corticosuprarenală, insuficiența corticosuprarenală acută și întârzierea creșterii la adolescenți și, mai rar, o gamă de efecte psihologice sau comportamentale inclusiv hiperactivitatea psihomotorie, tulburările de somn, anxietatea, depresia sau agresivitatea. Se recomandă consult la un medic pediatru specialist în boli respiratorii în cazul adolescenților.

Se recomandă monitorizarea periodică a creșterii în înălțime a adolescenților cărora li se administrează tratament îndelungat cu corticosteroizi inhalatori.

Doza de corticosteroid inhalată trebuie redusă la cea mai mică doză cu care se menține un controlul eficient asupra astmului.

#### Tulburări vizuale

Tulburări vizuale pot fi raportate la utilizarea sistemică și locală a corticosteroizilor. Dacă pacientul prezintă simptome cum ar fi vederea încețoșată sau alte tulburări vizuale, pacientul ar trebui să fie 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) raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

β-blocantele adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul salmeterolului. Administrarea concomitentă atât a β-blocanților non-selective, cât și a β-blocanților selective trebuie evitată la

pacienții cu astm bronșic, cu excepția cazului în care există motive riguroase pentru utilizarea acestora. Terapia cu  $\beta_2$  agonști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Deoarece acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați xantini, steroizi și diuretice, este necesară precauție în tratamentul astmului sever acut.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente  $\beta$ -adrenergice pot avea un efect aditiv potențial.

### Propionat de fluticazonă

În condiții normale, după administrarea inhalatorie sunt atinse concentrații plasmatice 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 determinate de propionatul de fluticazonă.

În cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentelor efectuat la voluntari sănătoși, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal, ritonavir (un inhibitor foarte puternic al 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 inhalat, datele privind aceste interacțiuni sunt insuficiente, dar este de așteptat creșterea concentrației plasmatice a acestuia. Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitorii ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și de supresie corticosuprarenaliană. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de glucocorticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

Într-un studiu restrâns efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul, un inhibitor mai puțin potent al CYP 3A4 a crescut cu 150% expunerea la propionat de fluticazonă după o singură administrare inhalatorie. Aceasta a determinat o scădere marcată a cortizolului seric, comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Tratamentul concomitent cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4, cum este itraconazolul și medicamente care conțin cobicistat, și inhibitori moderați ai CYP3A, cum este eritromicina, este, de asemenea, de așteptat să crească expunerea sistemică la propionat de fluticazonă și riscul reacțiilor adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru monitorizarea reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

### Salmeterol

#### *Inhibitori puternici ai CYP3A4*

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

Nu s-au observat efecte semnificative clinic privind tensiunea arterială, ritmul cardiac, concentrația de glucoză din sânge și concentrația de potasiu din sânge. Administrarea concomitentă de ketoconazol nu a crescut timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a salmeterolului sau creșterea acumulării de salmeterol în cazul utilizării de doze repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscul potențial crescut de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol. Este

probabilă apariția unui risc similar de interacțiune cu alți inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, telitromicină, ritonavir).

#### *Inhibitori moderați ai CYP 3A4*

Administrarea concomitentă de eritromicină (500 mg pe cale orală, de trei ori pe zi) și salmeterol (50 micrograme inhalator, de două ori pe zi) la 15 subiecți sănătoși timp de 6 zile a dus la o creștere mică, dar nesemnificativă statistic a expunerii la salmeterol (de 1,4 ori a  $C_{max}$  și de 1,2 ori a ASC). Administrarea concomitentă de eritromicină nu a fost asociată cu nicio reacție adversă gravă.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (mai mult de 1000 rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale legate de salmeterol și propionat de fluticazonă. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea concomitentă de agonști  $\beta_2$ -adrenergici și de glucocorticosteroizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea salmeterol/propionat de fluticazonă la femeile gravide trebuie luată în considerare dacă se preconizează că beneficiile pentru mamă sunt mai mari decât orice risc potențial la făt.

În cadrul tratamentului femeilor gravide trebuie utilizată cea mai mică doză eficace de propionat de fluticazonă necesară menținerii controlului adecvat al astmului bronșic.

#### Alăptarea

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

Studiile au demonstrat că salmeterolul și propionatul de fluticazonă și metaboliții lor se excretă în laptele șobolanilor.

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

#### Fertilitatea

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

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

Salmeterol/propionat de fluticazonă nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Având în vedere că salmeterol/propionat de fluticazonă suspensie de inhalat presurizată 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.

Reacțiile adverse asociate cu utilizarea salmeterol/propionat de fluticazonă sunt enumerate mai jos 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 ( $< 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).



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

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Candidoză bucală și faringiană Pneumonie Bronșite Candidoză esofagiană	Frecvente Frecvente <sup>1,3</sup> Frecvente <sup>1,3</sup> Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	S-au raportat reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări: Reacții de hipersensibilitate cutanată Simptome respiratorii (dispnee) Angioedem (în principal edem facial și orofaringian) Simptome respiratorii (bronhospasm) Reacții anafilactice, inclusiv șocul anafilactic	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare  Rare Rare
Tulburări endocrine	Sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, întârziere a creșterii la copii și adolescenți Scădere a densității minerale osoase	Rare <sup>4</sup>
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokalemie Hiperglicemie	Frecvente <sup>3</sup> Mai puțin frecvente <sup>4</sup>
Tulburări psihice	Anxietate Tulburări de somn Modificări de comportament, inclusiv hiperactivitatea psihomotorie și iritabilitatea (predominant la copii) Depresie, agresivitate (predominant la copii)	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare  Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Tremor	Foarte frecvente <sup>1</sup> Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă, Glaucom, Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente Rare <sup>4</sup> Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Palpitații Tahicardie Fibrilație atrială Angină pectorală Aritmii cardiace (inclusiv tahicardie supraventriculară și extrasistole).	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare
Tulburări respiratorii toracice și mediastinale	Rinofaringite Iritație faringiană Răgușeală/disfonie Sinuzită Bronhospasm paradoxal	Foarte frecvente <sup>2,3</sup> Frecvente Frecvente Frecvente <sup>1,3</sup> Rare <sup>4</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Contuzii	Frecvente <sup>1,3</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare Fracturi traumatice Artralgie Mialgie	Frecvente Frecvente <sup>1,3</sup> Frecvente Frecvente

1. Raportate frecvent în cazul administrării de placebo
2. Raportate foarte frecvent în cazul administrării de placebo
3. Raportate pe o perioadă de 3 ani într-un studiu privind BPOC
4. Vezi pct. 4.4

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții adverse asociate tratamentului cu beta-2-agoniști, cum sunt: tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării constante.

Similar celorlalte terapii administrate 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 rapidă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea salmeterol/propionat de fluticazonă 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 (afte) orofaringiană și, rareori, candidoză esofagiană. Atât disfonia, cât și incidența candidozei orofaringiene pot fi reduse prin clătirea cu apă a cavității bucale și/sau periajul dinților după utilizarea medicamentului. În timpul tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

#### Copii și adolescenți

Efectele sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia cortocosuprarenalei și întârziere în creștere la adolescenți (vezi pct. 4.4). Adolescenții pot prezenta, de asemenea, anxietate, tulburări de somn și tulburări de comportament, inclusiv hiperactivitate și iritabilitate.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date din studii clinice despre supradozajul cu salmeterol/propionat de fluticazonă, cu toate acestea, date despre supradozajul cu ambele medicamente în parte sunt prezentate mai jos:

##### *Salmeterol*

Semnele și simptomele în supradozajul cu salmeterol sunt: amețeală, creșterea tensiunii sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu salmeterol/propionat de fluticazonă trebuie întreruptă din cauza supradozajului cu componenta  $\beta$ -agonistă a medicamentului, trebuie avută în vedere administrarea de corticoterapie de substituție adecvată. În plus, poate apărea hipokalemia și prin urmare, trebuie monitorizate valorile potasiului seric. Trebuie luată în considerare refacerea rezervei de potasiu.

## *Propionat de fluticazonă*

### Supradozaj acut

Inhalarea acută a unor doze mai mari de propionat de fluticazonă decât cele recomandate poate duce la supresia temporară a funcției suprarenale. Aceasta nu necesită intervenție de urgență, având în vedere că funcția suprarenală revine la nivelul normal în câteva zile, lucru demonstrat prin măsurarea concentrației plasmatice a cortizolului.

### Supradozaj cronic

Trebuie monitorizată rezerva suprarenală și poate fi necesar tratament cu un corticosteroid sistemic. După stabilizare, tratamentul trebuie continuat cu un corticosteroid inhalator, în dozele recomandate. Vezi pct.4.4 - risc de inhibare la nivel suprarenal.

Poate fi necesară monitorizarea rezervei suprarenale. În cazul supradozajului atât acut, cât și cronic cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă trebuie continuat, cu doze adecvate pentru controlul simptomatologiei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Salmeterol/propionat de fluticazonă suspensie de inhalat presurizată conține salmeterol și propionat de fluticazonă care au mecanisme de acțiune diferite.

Mecanismele de acțiune ale celor două medicamente sunt prezentate mai jos.

#### Salmeterol

Salmeterol este un agonist  $\beta_2$ -adrenergic selectiv cu durată lungă de acțiune (12 ore), cu catenă laterală lungă, care se leagă de exo-situsul receptorului.

Salmeterolul asigură un efect bronhodilatator cu durată mai lungă, de cel puțin 12 ore, față de dozele recomandate de agoniști  $\beta_2$ -adrenergici clasici cu durată scurtă de acțiune.

#### Propionat de fluticazonă

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Salmeterol/propionat de fluticazonă în studiile clinice privind astmul 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 suspensiei de inhalat presurizate cu salmeterol/propionat de fluticazonă față de utilizarea de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru a determina dacă se pot atinge obiectivele terapeutice ale astmului bronșic. Dozele terapeutice au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni, până

când s-a atins *controlul total*\*\* sau până când s-a atins doza maximă admisă în studiu. Studiul a evidențiat că mai mulți dintre pacienții tratați cu suspensie de inhalat presurizată cu salmeterol/propionat de fluticazonă au obținut controlul simptomatologiei astmului bronșic, comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator și acest control a fost atins la o doză mai mică de corticosteroid.

*Controlul bun* al astmului bronșic a fost atins mai rapid la pacienții tratați cu suspensie de inhalat presurizată cu salmeterol/propionat de fluticazonă, comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid administrat în monoterapie. Timpul necesar pentru ca 50% dintre pacienți să obțină o primă săptămână de *control bun* a fost de 16 zile pentru suspensia de inhalat presurizată cu salmeterol/propionat de fluticazonă, comparativ cu 37 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator. Pentru subgrupul de pacienți cu astm bronșic care nu au utilizat anterior niciun corticosteroid, timpul necesar pentru obținerea unei săptămâni de *control bun* a fost de 16 zile pentru suspensia de inhalat presurizată cu salmeterol și propionat de fluticazonă, comparativ cu 23 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator.

Rezultatele globale ale studiului au arătat următoarele:

Procentul pacienților cu astm bronșic care ating *Control bun (CB) și **Control total (CT) al simptomatologiei după 12 luni de tratament				
Tratament anterior studiului	Salmeterol/propionat de fluticazonă		Propionat de fluticazonă	
	CB	CT	CB	CT
Fără corticosteroid inhalator (numai cu BADSA - beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune)	78%	50%	70%	40%
Doză mică de corticosteroid inhalator ( $\leq 500$ micrograme DPB - beclometazonă dipropionat - sau echivalentul acesteia pe zi)	75%	44%	60%	28%
Doză medie de corticosteroid inhalator ( $> 500$ - $1000$ micrograme DPB sau echivalentul acesteia pe zi)	62%	29%	47%	16%
Rezultatele globale din cele trei nivele de tratament	71%	41%	59%	28%

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

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

Rezultatele acestui studiu demonstrează că suspensia de inhalat presurizată cu salmeterol și propionat de fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme, administrată de două ori pe zi, poate fi avută în vedere ca tratament de întreținere inițial la pacienții cu astm bronșic persistent moderat, pentru care controlul rapid al astmului bronșic este esențial (vezi pct. 4.2).

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat la 318 pacienți cu astm bronșic persistent, cu vârsta  $\geq 18$  ani, a evaluat siguranța și tolerabilitatea inhalării a două pulverizări de două ori pe zi (doză dublă) salmeterol/propionat de fluticazonă, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea dozei de salmeterol/propionat de fluticazonă, din fiecare concentrație, timp de până la 14 zile, a determinat o creștere mică a reacțiilor adverse asociate  $\beta_2$ -agoniștilor (tremor; un pacient [1%] comparativ cu 0, palpitații; 6 pacienți [3%] comparativ cu 1 [ $<1\%$ ]) și o incidență similară a reacțiilor

adverse asociate corticosteroizilor inhalatori (de exemplu, candidoză orală; 6 pacienți [6%] comparativ cu 16 [8%], disfonie; 2 pacienți [2%] comparativ cu 4 [2%]), comparativ cu inhalarea unei pulverizări, de două ori pe zi. Creșterea mică a incidenței reacțiilor adverse asociate  $\beta_2$ -agoniștilor trebuie luată în considerare dacă medicul hotărăște dublarea dozei de suspensie de inhalat presurizată cu salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienții adulți ce necesită tratament suplimentar pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

### ***Astm bronșic***

#### *Studiul clinic de cercetare multicentric privind tratamentul cu salmeterol al astmului bronșic (SMART)*

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) a fost un studiu de 28 săptămâni în SUA, care a evaluat siguranța salmeterol comparativ cu placebo adăugat la terapia obișnuită la subiecții adulți și adolescenți. Deși nu au existat diferențe semnificative în obiectivul primar al numărului combinat de decese legate de respirație și experiențe respiratorii care pun viața în pericol, studiul a arătat o creștere semnificativă a deceselor legate 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 administrării concomitente de corticosteroizi inhalatori și doar 47% dintre subiecți au raportat utilizarea ICS la momentul inițial.

#### *Siguranța și eficacitatea salmeterolului-FP față de FP în monoterapie în astm*

Au fost realizate două studii multi-centru de 26 săptămâni pentru a compara siguranța și eficacitatea salmeterol-FP față de FP singur, unul la subiecții adulți și adolescenți (studiul AUSTRI) și celălalt la subiecții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 4-11 ani (studiul VESTRI). Pentru ambele studii, subiecții înscriși au avut astm bronșic moderat până la sever persistent, cu antecedente de spitalizare asociată cu astmul sau exacerbarea astmului bronșic în anul precedent. Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost de a determina dacă adăugarea de LABA la terapia ICS (salmeterol-FP) nu a fost inferioară ICS (FP) în ceea ce privește riscul de evenimente grave legate de astm (spitalizare asociată astmului, intubație endotraheală și deces). Un obiectiv secundar în ceea ce privește evaluarea eficacității în cadrul acestor studii a fost stabilirea potențialei superiorități a terapiei cu ICS/LABA (salmeterol-FP) față de administrarea ICS în monoterapie (FP) din punctul de vedere al exacerbării astmului sever (definit ca agravare a astmului care necesită administrarea de corticosteroizi sistemici timp de minimum 3 zile ori internare sau consult la departamentul de urgențe din cauza astmului care a necesitat utilizarea de corticosteroizi sistemici).

Un total de 11679 și 6208 subiecți au fost randomizați și au primit tratament în studiile AUSTRI, respectiv VESTRI. Pentru obiectivul primar de siguranță, s-a evaluat parametrul de non-inferioritate în cazul ambelor studii (vezi Tabelul de mai jos).

#### ***Evenimente grave asociate astmului bronșic în studiile AUSTRI și VESTRI de 26 săptămâni***

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP Alone (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP Alone (n = 3101)
Obiectiv final compus (Spitalizare asociată astmului, intubație endotraheală sau deces)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	27 (0,7%)
Raport Salmeterol- FP/FP Rata riscului (ÎÎ 95%)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	

Deces	0	0	0	0
Spitalizare asociată astmului	34	33	27	21
Intubare endotraheală	0	2	0	0

<sup>a</sup> Dacă estimarea superioară a ÎÎ 95% pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, atunci a fost evidențiată non-inferioritatea.

<sup>b</sup> Dacă estimarea superioară a ÎÎ 95% pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,675, atunci a fost evidențiată non-inferioritatea.

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP Monoterapie (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP Monoterapie (n = 3101)
Număr de subiecți cu exacerbarea astmului	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Raport Salmeterol-FP/FP Rata riscului (ÎÎ 95%)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

#### Medicamente care conțin propionat de fluticazonă, în astm în timpul sarcinii

Un studiu retrospectiv observațional de cohortă epidemiologică utilizând înregistrări electronice de sănătate din Marea Britanie, a fost efectuat pentru a evalua riscul de MCM după expunerea primului trimestru la FP inhalator în monoterapie și salmeterol-FP comparativ cu non-FP conținând ICS. În acest studiu nu a fost inclus un comparator placebo.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La administrarea în asociere a salmeterolului și propionatului de fluticazonă pe cale inhalatorie, proprietățile farmacocinetice ale fiecărei componente în parte au fost similare cu cele observate când medicamentele au fost administrate separat. Datele de farmacocinetică ale celor două componente vor fi prezentate separat.

### Salmeterol

Salmeterolul acționează local la nivel pulmonar, astfel încât concentrațiile plasmatice nu sunt un

indicator al efectelor terapeutice. În plus, există date limitate privind farmacocinetica salmeterolului, din cauza dificultăților tehnice de dozare a medicamentului în plasmă, ca urmare a concentrațiilor plasmatiche mici la doze terapeutice (aproximativ 200 picograme/ml sau mai puțin) realizate după inhalarea dozei.

### Propionat de fluticazonă

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă la voluntarii sănătoși variază între aproximativ 5 și 11% din doza administrată, în funcție de dispozitivul de inhalare utilizat. La pacienții cu astm bronșic sau BPOC s-a observat un grad mai mic de expunere sistemică în cazul administrării propionatului de fluticazonă pe cale inhalatorie.

Absorbția în circulația sistemică are loc în principal la nivel pulmonar și, inițial este rapidă, iar apoi lentă. Restul dozei administrate inhalator poate fi înghițită, dar contribuie puțin la expunerea sistemică, datorită hidrosolubilității mici și metabolizării înaintea intrării în circulația sistemică, cu biodisponibilitate orală mai mică de 1%. Expunerea sistemică crește liniar cu creșterea dozei administrate inhalator.

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

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

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale, s-a demonstrat că administrarea de corticosteroizi poate să inducă malformații (palatoschizis, malformații la nivel osos). Cu toate acestea, rezultatele acestor studii experimentale efectuate la animale nu par a fi relevante pentru om, în condițiile tratamentului cu dozele recomandate. Studiile efectuate la animale cu xinafoat de salmeterol au demonstrat toxicitate embriofetală numai la doze care au determinat valori de expunere foarte mari. La șobolan, după administrarea concomitentă de salmeterol și propionat de fluticazonă în doze asociate cu apariția anomaliilor, a fost demonstrată o incidență crescută a transpoziției arterei ombilicale și osificării incomplete a osului occipital. Nici salmeterol xinafoat și nici propionat de fluticazonă nu au demonstrat potențial de toxicitate genetică.

La o gamă largă de specii de animale, expuse zilnic pentru perioade de doi ani, s-a demonstrat că propulsorul non-CFC, norfluran, nu are efecte toxice la concentrații în stare de vapori foarte mari, cu mult peste cele la care este probabil să fie expuși pacienții.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Propulsor: Norfluran (HFA 134a).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se pune la loc ferm capacul piesei bucale și a se fixa pe poziție.  
Containerul conține un lichid presurizat.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se expune la temperaturi mai mari de 50°C.  
A nu se perfora, sparge sau arde containerul chiar dacă aparent este gol.

Ca majoritatea medicamentelor inhalatorii în containere presurizate, efectul terapeutic al acestui medicament se poate reduce în cazul în care containerul este rece.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Serflo este conținut într-un container din aluminiu, cu o valvă de măsurat adecvată și un actuator din plastic cu indicator de doze, prevăzut cu un capac anti-praf, introdus într-o pungă cu săculeț cu gel silicat.

Fiecare inhalator este umplut pentru a elibera 120 doze măsurate.

Serflo este disponibil în ambalaje cu un inhalator a 120 doze măsurate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AMRING FARMA S.R.L.  
Bulevardul Mircea Eliade Nr. 7, Bloc 1,  
Etaj 1, Ap. 3, Sectorul 1, București,  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13290/2020/01

13291/2020/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Octombrie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2020



