

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Salmex 50 micrograme/500 micrograme/doză pulbere de inhalat unidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare doză eliberată conține lactoză până la 13,3 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat unidoză.

Dispozitiv de inhalat din plastic care conține o folie cu 60 de blistere cu dispunere regulată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

Salmex este indicat în tratamentul astmului bronșic sever doar la pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste.

Salmex este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic **sever**, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune, cu administrare pe cale inhalatorie):

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

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

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

4.2 Doze și mod de administrare

Salmex este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste.

Salmex nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Doze

Cale de administrare: inhalatorie.

Pacienții trebuie atenționați că, pentru a obține rezultate optime, Salmex trebuie utilizat regulat, chiar atunci când sunt asimptomatici.

Pacienții trebuie să fie reevaluați în mod regulat de către medic, pentru a se asigura că doza de Salmex pe care o primesc este cea optimă; doza va fi modificată numai la recomandarea medicului. **Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză la care se menține controlul simptomatologiei.**

Notă : Salmex este disponibil într-o singură combinație de concentrații, anume salmeterol/fluticazonă 50 micrograme/500 micrograme. Medicamentul nu este disponibil în combinațiile cu concentrații mai mici (de exemplu, salmeterol/fluticazonă 50 micrograme/250 micrograme și 50 micrograme/100 micrograme) Aceste concentrații sunt disponibile pentru alte medicamente prezente pe piață care conțin combinații în doză fixă cu eliberare prestabilită ale celor două substanțe active.

Ca urmare, când este necesar să fie redusă doza la o doză care nu este disponibilă pentru Salmex, este necesară recomandarea unui medicament alternativ care conține combinația în doză fixă de salmeterol și fluticazonă cu o doză redusă de corticosteroid.

Salmex nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic ușor sau moderat, la care poate fi necesară administrarea unei doze mici de corticosteroid, în monoterapie sau împreună cu un agonist β_2 cu durată lungă de acțiune.

Pacienții trebuie tratați cu combinația în doză fixă având concentrația de fluticazonă adecvată gradului individual de severitate a bolii. Salmex este adecvat pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic sever. Pacienții trebuie tratați cu doza de Salmex ce conține cantitatea de propionat de fluticazonă corespunzătoare severității bolii lor. Dacă un anumit pacient necesită doze în afara schemei recomandate, trebuie prescrise doze adecvate de β_2 -agonist și/sau corticosteroid.

Doze recomandate:

Astm bronșic

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste:

O doză de 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

Când se ajunge la menținerea controlului asupra astmului bronșic, tratamentul trebuie reevaluat înainte de a recomanda pacienților reducerea treptată până la utilizarea unei combinații în doză redusă de corticosteroid/BALA inhalator sau corticosteroid inhalator în monoterapie.

Nu a fost stabilit un beneficiu terapeutic clar privind utilizarea pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă în monoterapie ca tratament de întreținere inițial, dacă lipsesc unul sau două criterii de severitate. În general, corticosteroizii inhalatori reprezintă tratamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților. Salmex nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic ușor și moderat.

Salmex este indicat doar pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic sever. Acest medicament nu este adecvat pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic ușor sau moderat sau pentru inițierea tratamentului la pacienți cu astm sever cu excepția situației când a fost stabilit anterior că este necesară administrarea unei doze mari de corticosteroid împreună cu un agonist β_2 cu durată lungă de acțiune.

Salmex nu este recomandat pentru tratamentul astmului bronșic atunci când combinația în doză fixă de salmeterol și fluticazonă este necesară pentru prima dată. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o combinație în doză fixă care conține o doză mai mică de corticosteroid, și la care doza de corticosteroid poate fi crescută treptat până când se obține controlul astmului bronșic. Atunci când se obține controlul astmului, pacienții trebuie să fie evaluați periodic iar doza de corticosteroid inhalator

să fie redusă treptat cu menținerea controlului adecvat asupra bolii.

Copii și adolescenți

Copii :

Sunt disponibile date limitate. Administrarea medicamentului nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Adulți:

O doză de 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

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

Folosirea dispozitivului pentru inhalare:

Dispozitivul se deschide și se încarcă prin glisarea manetei. Piesa bucală este introdusă apoi în gură cu buzele strânse în jurul ei. Doza poate fi inhalată în acest moment și dispozitivul poate fi închis.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agravare a bolii

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

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

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

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

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

Odată ce se realizează controlul simptomelor astmului bronșic, trebuie luată în considerare reducerea gradată a dozei de corticosteroid inhalator și, ca urmare, o trecere la o combinație în doză fixă de salmeterol și fluticazonă care conține o doză redusă de corticosteroid inhalator. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsura derulării

tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace de corticosteroid.

Pentru pacienții cu BPOC care prezintă exacerbări, se indică de obicei tratament sistemic cu corticosteroizi, prin urmare acești pacienți trebuie sfătuiți să ceară sfat medical dacă prezintă simptome de deteriorare a stării sub tratament cu Salmex .

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

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

Efecte cardiovasculare

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

Hiperglicemia

Au fost raportate foarte rar cazuri de creștere a glicemiei (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii medicamentului la pacienții cu diagnostic 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 rapidă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea Salmex trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

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

Excipienți

Salmex conține lactoză monohidrat până la 13,3 miligrame/doză. Această cantitate nu determină, de obicei, probleme la persoanele cu intoleranță la lactoză.

Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Efectele sistemice pot să apară în cazul oricărui corticosteroid inhalator, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte apar mai puțin decât în cazul utilizării corticosteroizilor administrați oral. Reacțiile adverse sistemice care pot să apară includ sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia glandei suprarenale, scăderea densității osoase, cataractă, glaucom și mai rar, un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți) (vezi punctul *Copii și adolescenți* de mai jos pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroizilor administrați inhalator la copii și adolescenți). **De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod periodic și să se folosească doza minimă de corticosteroid inhalator la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic.**

Administrarea îndelungată de doze mari de corticosteroizi inhalatori 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 și 1000 micrograme. 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 conștiință, hipoglicemie și convulsii. În perioadele de stres sau în timpul intervențiilor chirurgicale trebuie avut în vedere tratament suplimentar cu corticosteroizi administrați sistemic.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu propionat de fluticazonă ar trebui să reducă necesitatea administrării steroizilor orali, însă pacienții care sunt trecuți de la tratament cu steroizi orali pot rămâne cu riscul insuficienței corticosuprarenaliene pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție, iar funcția corticosuprarenalei trebuie să le fie 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 înaintea intervențiilor programate.

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 de reacții adverse sistemice corticosteroidiene. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții adverse sistemice la administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă cu alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

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

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

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

Interacțiunea cu inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de ketoconazol sistemic a crescut semnificativ expunerea sistemică la salmeterol. Acest lucru poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse sistemice (de exemplu, prelungirea intervalului QTc și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 trebuie evitat, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

Tulburări vizuale

În timpul tratamentului cu corticosteroizi cu administrare locală și sistemică pot să apară tulburări vizuale. Dacă un pacient se prezintă cu simptome ca vedere încețoșată sau alte tulburări vizuale, trebuie solicitat consult de specialitate oftalmologic pentru evaluarea

cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare cum este corioretinopatia centrală seroasă care a fost raportată după administrarea de corticosteroizi sistemici sau topici.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 16 ani tratați cu 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 în tratament prelungit. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, insuficiență corticosuprarenală acută și întârzierea creșterii la copii și adolescenți și mai rar un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate. Se recomandă consult la un medic pediatru specialist în boli respiratorii în cazul copiilor sau adolescenților.

Se recomandă monitorizarea periodică a creșterii în înălțime a copiilor 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 control eficient asupra astmului.**

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 agonști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Deoarece acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați xantینici, 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.

Un studiu privind interacțiunile medicamentelor efectuat la voluntari sănătoși, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal și ritonavir (un inhibitor foarte puternic al citocromului CYP3A4) în doze de 100 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă de câteva sute de ori, determinând scăderea marcantă a cortizolemiei. Pentru propionatul de fluticazonă administrat inhalator, datele privind aceste interacțiuni sunt insuficiente, dar este de așteptat creșterea concentrației plasmatiche a acestuia. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și 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 CYP 3A4 a crescut cu 150% expunerea la propionat de fluticazonă după o singură administrare inhalatorie. Aceasta a determinat o scădere marcantă a cortizolemiei comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Tratamentul concomitent cu alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum este itraconazolul și produse care conțin cobicistat și cu inhibitori moderați ai CYP3A, cum este eritromicina, este de asemenea de așteptat să crească expunerea sistemică la propionat de fluticazonă și riscul reacțiilor adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul potențial crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

Salmeterol

Inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450

Administrarea concomitentă de ketoconazol 400 mg (administrat oral, o dată pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat inhalator, de două ori pe zi) la 15 voluntari sănătoși, timp de 7 zile, a condus la o creștere semnificativă a expunerii plasmatice la salmeterol (de 1,4 ori a C_{max} și de 15 ori a ASC). Acest lucru a condus la creșterea incidenței celorlalte reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (de exemplu, prelungirea intervalului QTc și palpitații), comparativ cu tratamentul numai cu salmeterol sau ketoconazol (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate efecte semnificative clinic asupra tensiunii arteriale, ritmului cardiac, concentrației de glucoză din sânge și concentrației de potasiu din sânge. Administrarea concomitentă de ketoconazol nu a crescut timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al salmeterolului sau acumularea de salmeterol după doze repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol. Este posibil să existe un risc similar de interacțiune cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4 (cum sunt itraconazolul, telitromicina, ritonavirul).

Inhibitori moderați ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Administrarea Salmex 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.

Alăptarea

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

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

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

Fertilitatea

Nu există date la om. Oricum, studiile la animale nu au arătat niciun efect al salmeterolului sau al propionatului de fluticazonă asupra fertilității.

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

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

4.8 Reacții adverse

Deoarece Salmex 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 administrarea salmeterol/propionat de fluticazonă sunt 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 $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele au fost obținute din datele studiilor clinice. Incidența în grupul placebo nu a fost luată în considerare.

| Aparate, sisteme și organe | Evenimente adverse | Frecvență |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| Infecții și infestări | Candidoză orală și faringiană | Frecvente |
| | Pneumonie (la pacienții cu BPOC) | Frecvente ^{1,3,5} |
| | Bronșite | Frecvente ^{1,3} |
| | Candidoză esofagiană | Rare |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Au fost raportate reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări: | |
| | Reacții de hipersensibilitate cutanată | Mai puțin frecvente |
| | Angioedem (în principal edem facial și orofaringian) | Rare |
| | Simptome respiratorii (dispnee) | Mai puțin frecvente |
| | Simptome respiratorii (bronhospasm) | Rare |
| | Reacții anafilactice, incluzând șocul anafilactic | Rare |
| Tulburări endocrine | Sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, retard de creștere 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 de somn | Mai puțin frecvente |
| | Modificări de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie și iritabilitate (mai ales la copii și adolescenți) | Rare |
| | Depresie, agresivitate (mai ales la copii și adolescenți) | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Foarte frecvente ¹ |
| | Tremor | Mai puțin frecvente |

| | | |
|--|---|--|
| Tulburări oculare | Cataractă Glaucom Vedere încetșoșată | Mai puțin frecvente Rare ⁴ Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări cardiace | Palpitații Tahicardie Aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole) Fibrilație atrială Angină pectorală | Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Rinofaringite Iritație faringiană Răgușeală/ disfonie Sinuzită Bronhospasm paradoxal | Foarte frecvente ^{2,3} Frecvente Frecvente Frecvente ^{1,3} Rare ⁴ |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Contuzii | Frecvente |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Crampe musculare Fracturi traumatice Artralгии Mialгии | Frecvente ^{1,3} Frecvente Frecvente |

1. Reacții adverse raportate frecvent cu placebo
2. Reacții adverse raportate foarte frecvent cu placebo
3. Reacții adverse raportate pe o perioadă de 3 ani într-un studiu 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 -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 Salmex trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

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

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. 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 Salmex, cu toate acestea, date despre supradozajul cu fiecare substanță în parte sunt prezentate mai jos:

Semnele și simptomele în supradozajul cu salmeterol sunt amețeală, creșterea tensiunii sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă tratamentul cu Salmex trebuie întrerupt din cauza supradozajului componentei β -agoniste 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.

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

Supradozaj cronic cu propionat de fluticazonă: Trebuie monitorizată funcția la nivel suprarenal 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.

În cazul supradozajului cronic cât și acut cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu Salmex ar trebui 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

Salmex conține salmeterol și propionat de fluticazonă care au mecanisme de acțiune diferite.

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

Salmeterol :

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

Salmeterolul asigură un efect bronhodilatator cu durată mai lungă, de cel puțin 12 ore, față de dozele recomandate de agoniști β_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

Studii clinice cu salmeterol și propionat de fluticazonă la pacienți cu astm bronșic

Un studiu cu durată 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 și propionatului de fluticazonă față de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru obținerea unui nivel prestabilit de control al astmului bronșic. Dozele de tratament au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni, până când s-a atins ‘controlul total’** sau până când s-a atins doza maximă admisă în studiu. Studiul GOAL a evidențiat că mai mulți dintre pacienții tratați cu salmeterol și 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 salmeterol și propionat de fluticazonă comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator administrat în monoterapie. Timpul necesar pentru ca 50% dintre pacienți să obțină o primă săptămână de ‘control bun’ a fost de 16 zile pentru salmeterol și propionat de fluticazonă comparativ cu 37 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator. Pentru subgrupul de pacienți cu astm bronșic dar care nu au folosit niciodată un steroid, timpul necesar pentru obținerea unei săptămâni de ‘control bun’ a fost de 16 zile pentru 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 (500 micrograme DPB - dipropionat de beclometazonă sau echivalentul acesteia /zi) | 75% | 44% | 60% | 28% |
| Doză medie de corticosteroid inhalator (> 500 până la 1000 micrograme DPB sau echivalentul acesteia /zi) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| Rezultatele globale din cele trei niveluri de tratament | 71% | 41% | 59% | 28% |

* ‘Control bun’ al astmului bronșic; scor al simptomelor mai mare de 1 (scorul 1 al simptomelor definit ca “simptome cu o durată scurtă în timpul zilei”) 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 sau egal cu 80% din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei.

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

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

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

Studii clinice cu salmeterol și propionat de fluticazonă la pacienți cu BPOC

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

| | Placebo N=1524 | Salmeterol 50 N = 1521 | Propionat de fluticazonă 500 N= 1534 | salmeterol/propionate de fluticazonă 50/500 N = 1533 |
|--|---------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Mortalitate de toate cauzele la 3 ani | | | | |
| Număr de decese (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Rata riscului comparativ cu placebo (Î) Valoare p | N/A | 0,879 (0,73; 1,06) 0,180 | 1,060 (0,89; 1,27) 0,525 | 0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹ |
| Rata riscului salmeterol și propionate de fluticazonă 50/500 comparativ cu componentele (Î) Valoarea p | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

¹. Valoare p ne semnificativă după ajustare pentru 2 analize interimare efectuate asupra comparației criteriului final principal de eficacitate printr-o analiză de tip log-rank stratificată în funcție de statusul de fumător.

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

Procentul de pacienți care au decedat de-a lungul celor 3 ani, din cauze legate de BPOC, a fost de

6,0% pentru grupul la care s-a administrat placebo, 6,1% pentru salmeterol, 6,9% pentru propionat de fluticazonă și de 4,7% pentru salmeterol și propionat de fluticazonă.

Salmeterol și propionat de fluticazonă a redus semnificativ media exacerbărilor moderate până la severe pe an, comparativ cu tratamentul cu salmeterol, propionat de fluticazonă și placebo (rata medie în grupul cu salmeterol și propionat de fluticazonă a fost 0,85 comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu propionat de fluticazonă și 1,13 în grupul cu placebo). Salmeterol și propionat de fluticazonă a redus astfel rata exacerbărilor moderate până la severe cu 25% (Î 95%: 19%-31%, $p < 0,001$) comparativ cu placebo, 12% comparativ cu salmeterol (Î 95%: 5%-19%, $p = 0,002$) și 9% comparativ cu propionatul de fluticazonă (Î 95%: 1%-16%, $p = 0,024$). Salmeterolul și propionatul de fluticazonă au realizat o reducere semnificativă a ratei exacerbărilor comparativ cu placebo cu 15% (Î 95%: 7%-22%; $p < 0,001$), respectiv cu 18% (Î 95%: 11%-24%; $p < 0,001$).

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

Probabilitatea estimată la 3 ani de a dezvolta pneumonie, raportată ca eveniment advers, a fost de 12,3% pentru placebo, 13,3% pentru salmeterol, 18,3% pentru propionat de fluticazonă și 19,6% pentru salmeterol și propionat de fluticazonă (rata riscului pentru salmeterol și propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,64; Î 95%: 1,33-2,01, $p < 0,001$). Nu s-a pus în evidență o creștere a numărului de decese având drept cauză pneumonia; decesele survenite în timpul administrării tratamentului și care au fost raportate având drept cauză principală pneumonia au fost în număr de 7 în grupul la care s-a administrat placebo, 9 în grupul tratat cu salmeterol, 13 în grupul tratat cu propionat de fluticazonă și 8 în grupul tratat cu salmeterol și propionat de fluticazonă. Nu s-a pus în evidență o diferență semnificativă în probabilitatea de a dezvolta fracturi osoase (5,1% placebo; 5,1% salmeterol; 5,4% propionat de fluticazonă și 6,3% salmeterol și propionat de fluticazonă; rata riscului pentru salmeterol și propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,22; Î 95%: 0,87-1,72; $p = 0,248$).

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

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

Studiile au inclus o fază preliminară de 4 săptămâni în timpul căreia toți subiecții au primit salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 în regim deschis pentru standardizarea farmacoterapiei BPOC și pentru stabilizarea bolii, înainte de randomizarea pentru medicația de studiu administrată în regim orb timp de 52 de săptămâni. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 (ITT total $n = 776$) sau salmeterol (ITT total $n = 778$). Înainte de faza preliminară, subiecții au întrerupt medicamentele utilizate anterior pentru BPOC, cu excepția bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea concomitentă a bronhodilatatoarelor inhalatorii cu durată lungă de acțiune (2 agonști și anticolinergice), a medicamentelor de asociere cu ipratropiu/salbutamol, a 2 agonștilor administrați pe cale orală, și a preparatelor cu teofilină nu a fost permisă în timpul perioadei de tratament. Corticosteroizii orali și antibioticele au fost permise pentru tratamentul acut al exacerbărilor BPOC cu respectarea unor instrucțiuni specifice de utilizare. Pe întreaga durată a studiilor, subiecții au folosit salbutamol în

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

Astm bronșic

Studiul Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

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

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

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

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|---|--|---|--|
| | Salmeterolpropionat de fluticazonă (n = 5834) | Propionat de fluticazonă în monoterapie (n = 5845) | Salmeterolpropionat de fluticazonă (n = 3107) | Propionat de fluticazonă în monoterapie (n = 3101) |
| Criteriu de evaluare compus (Spitalizare asociată astmului bronșic, intubație endotraheală sau deces) | 34 (0,6%) | 33 (0,6%) | 27 (0,9%) | 21 (0,7%) |
| Raport de risc pentru salmeterol-propionat de fluticazonă/propionat de fluticazonă (ÎÎ 95 %) | 1,029 (0,638-1,662) ^a | | 1,285 (0,726-2,272) ^b | |
| Deces | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Spitalizare asociată astmului bronșic | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Intubare endotraheală | 0 | 2 | 0 | 0 |

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

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

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

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|---|--|--|--|
| | Salmeterolpropionat de fluticazonă (n = 5834) | Propionat de fluticazonă în monoterapie (n = 5845) | Salmeterolpropionat de fluticazonă (n = 3107) Propionat de fluticazonă în monoterapie (n = 3101) | Salmeterolpropionat 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) | |

În studiul SAM101667, în care au fost incluși 158 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani care sufereau de astm simptomatic, tratamentul de asociere cu salmeterol/propionat de fluticazonă s-a dovedit a fi la fel de eficient 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.

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele de farmacocinetică ale celor două componente sunt prezentate separat.

Salmeterol

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

Propionat de fluticazonă

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă după administrarea inhalatorie a unei singure doze 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/minut), un volum mare de distribuție la starea de echilibru (aproximativ 300 l) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 8 ore.

Legarea de proteinele plasmatice este în proporție de 91%.

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

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

Copii și adolescenți

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

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

| <i>Tratament (test vs. ref)</i> | <i>Populație</i> | <i>ASC</i> | <i>Cmax</i> |
|---|--|---------------------------|---------------------------|
| <i>Salmeterol/ propionat de fluticazonă Diskus 50/100 Propionat de fluticazonă Diskus 100</i> | <i>Adolescenți/Adulți (≥12ani)</i> | <i>1,52 [1,08 – 2,13]</i> | <i>1,52 [1,08 – 2,16]</i> |

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 studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la animal, s-a demonstrat că glucocorticosteroizii pot să determine malformații (palatoschizis, malformații la nivel osos). Cu toate acestea, rezultatele studiilor experimentale efectuate la animal nu par a fi relevante pentru om căruia i se administrează tratament în dozele recomandate. Studiile efectuate la animal cu salmeterol au demonstrat toxicitate embriofetală numai la doze foarte mari. La șobolan, după administrare 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 xinafoatul de salmeterol și nici propionatul de fluticazonă nu au demonstrat potențial de toxicitate genetică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat (care conține proietine din lapte)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea de inhalat este conținută într-un blister din hârtie de poliamidă (OPA)/aluminu/polivinil clorhidric (PVC)/aluminu/polietilenă tereftalată (PET) inclus într-un dispozitiv din plastic de culoare prevăzut cu o piesă care se introduce în gură și contoară al dozelor. Dispozitivul de inhalat este ambalat într-o cutie de carton.

Un dispozitiv de inhalat conține 60 de doze inhalatorii.

Dispozitivele din plastic sunt disponibile în cutii de carton care conțin

1 dispozitiv de inhalat x 60 doze, 2 dispozitive de inhalat x 60 doze, 3 dispozitive de inhalat x 60 doze, 10 dispozitive de inhalat x 60 doze de Salmex.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Salmex eliberează o pulbere care este inhalată în plămâni. Numărul de doze rămase este afișat de indicatorul special de pe dispozitiv. Pentru informații detaliate privind administrarea a se vedea Prospectul pentru pacient.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15077/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023