

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/50 micrograme suspensie de inhalat presurizată
Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/125 micrograme suspensie de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/50 micrograme
Fiecare puf (o doză) conține salmeterol 25 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol 36,3 micrograme) și propionat de fluticazonă 50 micrograme.

Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/125 micrograme
Fiecare puf (o doză) conține salmeterol 25 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol 36,3 micrograme) și propionat de fluticazonă 125 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată.
Suspensie de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Seretide Inhaler CFC-Free este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune, inhalatori):

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cale de administrare: inhalatorie

Pacienții trebuie avertizați că Seretide Inhaler CFC-Free trebuie utilizat constant, chiar și atunci când sunt asimptomatici, pentru a obține efectul optim.

Pacienții trebuie reexaminați periodic de către medic, astfel încât doza de Seretide Inhaler CFC-Free pe care o primesc să rămână optimă; doza trebuie modificată numai la recomandarea medicului.

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

Alternativ, în cazul realizării unui control adecvat al simptomelor prin regimul de administrare de două ori pe zi, scăderea treptată a dozei până la doza minimă eficientă ar putea include administrarea Seretide Inhaler CFC-Free o dată pe zi, dacă medicul consideră necesar un β_2 -agonist inhalator cu durată lungă de acțiune pentru controlul afecțiunii. În schema de administrare o dată pe zi, la pacienții la care predomină simptomele nocturne, doza va fi administrată seara, iar în cazul în care predomină simptomele diurne, doza va fi administrată dimineața.

Pacienții trebuie tratați cu Seretide Inhaler CFC-Free în concentrația care conține doza de propionat de fluticazonă adecvată severității afecțiunii.

Notă: Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/50 micrograme nu este recomandat în tratamentul astmului bronșic sever la adulți și copii. La pacienții cu astm bronșic sever, se recomandă stabilirea dozei adecvate de glucocorticoizi inhalatori înainte de inițierea tratamentului cu salmeterol-propionat de fluticazonă.

Dacă un anumit pacient necesită o combinație a dozelor diferită de cea disponibilă în produsul asociat inhalator, trebuie prescrise dozele corespunzătoare de β_2 -agoniști și/sau corticosteroizi în produse inhalatorii separate.

Doze recomandate

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Este recomandată inhalarea a două pufuri de Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/50 micrograme (25 micrograme salmeterol și 50 micrograme propionat de fluticazonă), de două ori pe zi.

sau

inhalarea a două pufuri de Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/125 micrograme (25 micrograme salmeterol și 125 micrograme propionat de fluticazonă), de două ori pe zi.

La adulți sau adolescenți cu forme moderate de astm bronșic persistent (definite ca simptome zilnice, utilizare zilnică de medicație bronhodilatatoare de criză și obstrucție bronșică moderată până la severă), la care este esențială obținerea unui control rapid asupra simptomatologiei, poate fi avută în vedere pe o perioadă scurtă de timp, ca tratament de întreținere inițial, administrarea Seretide Inhaler CFC-Free. În aceste situații doza inițială recomandată este de două pufuri de 25 micrograme salmeterol și 50 micrograme propionat de fluticazonă 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 unui corticosteroid inhalator în monoterapie. Este important ca pacienții cărora li s-a redus treptat doza să fie reevaluați periodic.

Nu a fost stabilit un beneficiu terapeutic clar privind utilizarea Seretide Inhaler CFC-Free comparativ cu propionatul de fluticazonă în monoterapie în tratamentul de întreținere inițial, dacă lipsesc unul sau două criterii de severitate. În general, corticosteroizii inhalatori reprezintă tratamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților. Seretide Inhaler CFC-Free nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic ușor.

Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/50 micrograme nu este recomandat la adulți și copii cu astm bronșic sever; este important să se stabilească doza necesară de corticosteroid inhalator înainte de folosirea oricărei combinații fixe în tratamentul astmului bronșic sever.

Populație pediatrică

Copii cu vârsta cuprinsă între 4-12 ani

Este recomandată inhalarea a două pufuri de Seretide Inhaler CFC-Free 25 micrograme/50 micrograme (25 micrograme salmeterol și 50 micrograme propionat de fluticazonă), de două ori pe zi.

Pentru copii doza maximă recomandată de propionat de fluticazonă furnizată de suspensia de inhalat presurizată este de 100 micrograme de două ori pe zi.

Nu a fost încă stabilită siguranța și eficacitatea utilizării Seretide Inhaler CFC-Free în cazul copiilor cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 5.1).

Copiii cu vârsta sub 12 ani pot avea dificultăți în sincronizarea acționării aerosolului cu inspirația. Utilizarea unui dispozitiv medical tip spacer (un dispozitiv utilizat pentru a permite inhalarea medicamentelor) cu Seretide Inhaler este recomandată la pacienții care au sau care este probabil să aibă dificultăți în coordonarea acționării cu inspirația. Un studiu clinic recent a arătat că adolescenții și copiii care au folosit un dispozitiv de tip spacer au realizat o expunere asemănătoare cu cea a adulților care nu au folosit un dispozitiv de tip spacer și cu cea a copiilor și adolescenților care au folosit dispozitivul Diskus, confirmând faptul că dispozitivele de tip spacer compensează o tehnică neadecvată de inhalare (vezi pct. 5.2).

Pot fi utilizate dispozitive medicale de tip spacer ca Volumatic sau AeroChamber Plus. Sunt disponibile date limitate care demonstrează o creștere a expunerii sistemice atunci când este utilizat dispozitivul medical de tip spacer AeroChamber Plus comparativ cu Volumatic (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie instruiți să utilizeze corect și să întrețină inhalatorul, precum și dispozitivul medical și trebuie să le fie verificată tehnica de inhalare a dozei, pentru asigurarea administrării optime în plămâni a medicamentului inhalat. **Pacienții trebuie să continue să utilizeze același tip de dispozitiv medical de tip spacer, deoarece schimbarea dispozitivului medical poate duce la modificări ale dozei distribuite în plămâni (vezi pct. 4.4).**

Dacă se dorește utilizarea unui dispozitiv medical de tip spacer sau dacă acesta este schimbat cu un alt tip de dispozitiv, întotdeauna trebuie recalculată doza cea mai mică eficace.

Grupuri speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală.

Nu sunt date disponibile cu privire la utilizarea Seretide Inhaler CFC-Free la pacienții cu insuficiență hepatică.

Instrucțiuni de utilizare corectă a dispozitivului Seretide Inhaler CFC-Free

Pacienții trebuie instruiți să utilizeze corect dispozitivul inhalator (vezi instrucțiunile conținute în prospect).

În timpul inhalării dozei, pacientul trebuie să stea în picioare sau așezat. Dispozitivul inhalator a fost conceput pentru a fi utilizat în poziție verticală.

Testarea inhalatorului

Înainte de prima utilizare se îndepărtează capacul de pe piesa bucală, prin apăsarea ușoară a părților laterale ale capacului, se agită bine inhalatorul și se eliberează pufuri în aer, până când dispozitivul indicator al numărului de doze indică cifra 120, pentru a fi siguri că funcționează. Inhalatorul ar trebui agitat imediat înainte de eliberarea fiecărui puf. Dacă inhalatorul nu a fost utilizat timp de o săptămână sau mai mult, se îndepărtează capacul de pe piesa bucală, se agită bine inhalatorul și se eliberează două pufuri în aer. La fiecare activare a inhalatorului, dispozitivul indicator al numărului de doze va coborî cu o unitate.

Utilizarea inhalatorului

1. Se îndepărtează capacul piesei bucale prin apăsarea ușoară a părților laterale ale capacului.
2. Se controlează dispozitivul de administrare și piesa bucală, în interior și exterior, pentru a se asigura că nu sunt prezenți corpi străini.
3. Se agită puternic flaconul, pentru a ne asigura că eventualii corpi străini au fost înlăturați și conținutul flaconului a fost amestecat omogen.
4. Se ține flaconul în poziție verticală între police și celelalte degete, cu policele pe bază, sub piesa bucală.
5. Se expiră cât mai mult, dar fără a forța, apoi se plasează piesa bucală în cavitatea bucală, între dinți și se strâng buzele în jurul ei, fără a o mușca.
6. Imediat după ce pacientul începe să inspire pe gură, se apasă pe capătul superior al dispozitivului inhalator, pentru a elibera doza de salmeterol și propionat de fluticazonă, în timp ce inspiră calm și profund.
7. În timp ce pacientul își ține respirația, scoate dispozitivul din cavitatea bucală și ia degetul de pe partea superioară a acestuia. Pacientul trebuie să continue să își țină respirația, atât timp cât poate, fără a forța.
8. Pentru a administra un al doilea puf, se păstrează flaconul în poziție verticală și se așteaptă aproximativ o jumătate de minut, înainte de a repeta etapele de la 3 la 7.
9. După utilizare se reatașează întotdeauna capacul piesei bucale, pentru a o proteja de praf. Capacul piesei bucale se reatașează prin apăsare fermă, până când se aude un mic zgomot. În cazul în care capacul nu e corect atașat, se învâрте în direcție opusă și se reîncearcă. Nu se utilizează o forță de apăsare prea mare.

IMPORTANT

Pacientul nu trebuie să se grăbească la etapele 5, 6 și 7. Este important ca pacientul să înceapă inspirul cât mai lent posibil, chiar înainte de a acționa dispozitivul inhalator. Pacientul trebuie să exerseze la început, de câteva ori, în fața unei oglinzi. Dacă observă o „ceață” ieșind din capătul dispozitivului inhalator sau din colțurile gurii, trebuie să reînceapă administrarea de la etapa 3.

Pacienții trebuie sfătuiți 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.

Trebuie avută în vedere înlocuirea dispozitivului inhalator, când dispozitivul indicator al numărului de doze arată numărul 020. Când fereastra arată cifra 000, dispozitivul inhalator trebuie înlocuit.

A nu se încerca niciodată modificarea numerelor indicate de dispozitiv sau detașarea dispozitivului indicator al numărului de doze din flaconul din metal. Dispozitivul indicator al numărului de doze nu poate fi resetat și este în mod permanent atașat de flacon.

Curățare (detaliată, de asemenea, în prospect)

Flaconul trebuie curățat cel puțin o dată pe săptămână.

1. Se scoate capacul piesei bucale.
2. Nu se scoate flaconul din aluminiu din învelișul de plastic.
3. Se șterge interiorul și exteriorul piesei bucale precum și învelișul din plastic cu un șervețel sau o bucată de material textil moale.
4. Se pune la loc capacul piesei bucale în poziția corectă. Capacul piesei bucale se reatașează prin apăsare fermă, până când se aude un mic zgomot. În cazul în care capacul nu e corect atașat, se învâрте în direcție opusă și se reîncearcă. Nu se utilizează o forță de apăsare prea mare.

A NU SE PUNE FLACONUL DIN METAL ÎN APĂ.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Seretide Inhaler CFC-Free nu se utilizează pentru tratamentul crizelor de astm bronșic, în acest caz fiind necesară administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată. Pacienții trebuie sfătuiți să păstreze tot timpul asupra lor un inhalator necesar pentru tratamentul crizei.

Tratamentul cu Seretide Inhaler CFC-Free nu trebuie inițiat în timpul unei exacerbări a crizei de astm bronșic sau dacă pacienții prezintă o înrăutățire semnificativă sau o deteriorare acută a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu Seretide Inhaler CFC-Free pot să apară reacții 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 Seretide Inhaler CFC-Free.

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 reevaluați de către medic.

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

Odată ce se realizează controlul astmului bronșic, trebuie luată în considerare reducerea gradată a dozei de Seretide. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsura derulării tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace de Seretide (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Seretide Inhaler CFC-Free nu trebuie întrerupt brusc la pacienții cu astm bronșic, datorită riscului de exacerbare a afecțiunii. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului.

Similar altor corticosteroizi inhalatori, Seretide Inhaler CFC-Free 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.

Seretide Inhaler CFC-Free poate cauza, rareori, aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilații atriale și o ușoară scădere, trecătoare, a concentrației plasmatiche de potasiu la administrarea de doze terapeutice mari. Seretide Inhaler CFC-Free trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări cardiovasculare severe sau aritmii cardiace și la pacienți cu diabet zaharat, tireotxicoză, hipokaliemie netratată sau pacienți predispuși a avea concentrații scăzute de potasiu în sânge.

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.

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.

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

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 rar decât în cazul utilizării

corticosteroizilor administrați pe cale orală. 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) (a se vedea sub-titlul Populația pediatrică de mai jos pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroizilor administrați inhalator la copii și adolescenți). **De aceea, este important 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. Au fost descrise cazuri foarte rare de apariție a supresiei funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută în timpul tratamentului cu propionat de fluticazonă în doze cuprinse între 500- 1000 micrograme pe zi. Insuficiență corticosuprarenală acută poate fi declanșată de anumite situații, incluzând traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice scădere rapidă a dozei. Tabloul clinic este în general atipic și poate să includă anorexie, dureri abdominale, scădere în greutate, fatigabilitate, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, reducerea stării de conștiență, hipoglicemie și convulsii. În perioadele de stres sau în timpul intervențiilor chirurgicale trebuie avut în vedere tratament suplimentar cu corticosteroizi.

Datorită absorbției sistemice mari la nivel pulmonar, utilizarea unui spacer cu dispozitiv inhalator cu suspensie de inhalat presurizată poate să crească eliberarea medicamentului la nivel pulmonar. Trebuie ținut cont că aceasta poate crește riscul reacțiilor adverse.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu propionat de fluticazonă pot să reducă necesitatea administrării steroizilor orali, însă pacienții care sunt trecuți de pe 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 plasmatice 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).

Atenționare pentru sportivi

Medicamentul conține o substanță activă care poate determina o reacție pozitivă la testele de control antidoping.

Acest medicament necesită scutire pentru utilizare terapeutică.

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/m²) și pacienții cu afecțiune foarte gravă (VEMS <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 Seretide trebuie reevaluat. Siguranța și

eficacitatea Seretide Inhaler CFC-Free nu a fost stabilită în cazul pacienților cu BPOC și prin urmare Seretide Inhaler CFC-Free nu este indicat în tratamentul pacienților cu BPOC.

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 QT_c 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 de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice la corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Populație pediatrică

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 16 ani tratați cu doze mari de propionat de fluticazonă (≥ 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, sindrom 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 la pacienții cu astm bronșic, cu excepția cazurilor în care utilizarea lor este absolut necesară. Terapia cu β_2 agoniști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Deoarece acest efect 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 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 datorate propionatului de fluticazonă.

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase efectuat la voluntari sănătoși, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal și ritonavir (un inhibitor cu potență foarte mare a citocromului CYP3A4) în doze de 100 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă de câteva sute de ori, determinând scăderea marcată a cortizolemiei. Pentru propionatul de fluticazonă administrat inhalator, datele privind aceste interacțiuni sunt insuficiente, dar este de așteptat creșterea concentrației plasmatice 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 corticosteroiene.

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 cortizolemiei comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Tratamentul concomitent cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4, cum este itraconazolul și produse 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 corticosteroiene, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea reacțiilor adverse sistemice corticosteroiene.

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 QT_c și palpitații), comparativ cu tratamentul numai cu salmeterol sau ketoconazol (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate efecte clinic semnificative 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 a salmeterol sau acumularea 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

Fertilitatea

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

Sarcina

O cantitate mare de date de la femeile gravide (mai mult de 1000 rezultate de sarcină) nu a indicat malformații sau toxicitate fetală/neonatală legate de Seretide. Studiile pe animale au arătat o toxicitate a reproducerii după administrarea de agonști β_2 -adrenergici și de glucocorticosteroizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea Seretide Inhaler CFC-Free 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 eficace de propionat de fluticazonă pentru a obține controlul adecvat al astmului bronșic.

Alăptarea

Nu se știe dacă salmeterolul și propionatul de fluticazonă/ metabolii sunt excretați în laptele matern.

Studiile au arătat că salmeterolul și propionatul de fluticazonă și metabolii lor sunt excretați în laptele șobolanilor.

Un risc la nou-născuți/sugari alăptați la sân nu poate fi exclus. Trebuie luată o decizie dacă se discontinue alăptatul sau se discontinue terapia cu Seretide, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru mamă.

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

Seretide Inhaler CFC-Free nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Deoarece Seretide Inhaler CFC-Free 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 au fost enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite în felul următor: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) 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, organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Candidoză orală și faringiană	Frecvente
	Pneumonie	Frecvente ^{1,3}
	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
	Edem angioneurotic (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, întârziere a creșterii la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase	Rare ⁴
Tulburări metabolice	Hipokaliemie	Frecvente ³

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse	Frecvență
și de nutriție	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)	Rare
	Depresie, agresivitate (mai ales la copii)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente ¹
	Tremor	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă	Mai puțin frecvente
	Glaucom	Rare ⁴
	Vedere încețoșată	Cu frecvență necunoscută ⁴
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente
	Aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole)	Rare
	Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
	Angină pectorală	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringite	Foarte frecvente ^{2,3}
	Iritație faringiană	Frecvente
	Răgușeală/ disfonie	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente ^{1,3}
	Bronhospasm paradoxal	Rare ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Contuzii	Frecvente ^{1,3}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Fracturi traumatice	Frecvente ^{1,3}
	Artralгии	Frecvente
	Mialгии	Frecvente

1. Reacții adverse raportate frecvent cu placebo

2. Reacții adverse raportate foarte frecvent cu placebo

3. Raportate într-un studiu de peste 3 ani cu BPOC

4. Vezi pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții adverse asociate tratamentului cu β_2 - agonști, cum sunt tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării 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 Seretide Inhaler CFC-Free trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

Datorită propionatului de fluticazonă, la unii pacienți poate să apară disfonie și candidoză orofaringiană și, 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 Seretide Inhaler CFC-Free, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

Populația pediatrică

Efectele sistemice posibile includ sindrom Cushing, sindrom cushingoid, supresia corticosuprarenalei și întâzieri ale creșterii 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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice despre supradozajul cu Seretide Inhaler CFC-Free, cu toate acestea, date despre supradozajul pentru fiecare substanță activă în parte sunt prezentate mai jos.

Semnele și simptomele în supradozajul cu salmeterol sunt amețeală, creșterea tensiunii sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu Seretide Inhaler CFC-Free trebuie întreruptă datorită 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 Seretide Inhaler CFC-Free 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

Seretide Inhaler CFC-Free 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 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 exacerbarilor astmului bronșic, cu mai puține reacții adverse decât în cazul administrării sistemice a corticosteroizilor.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice cu Seretide Inhaler CFC-Free la pacienți cu astm bronșic

Un studiu amplu, cu durata de 12 luni (Obținerea unui Control Optim al Astmului Bronșic - Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) incluzând 3416 pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent a comparat eficacitatea și siguranța administrării salmeterol-propionat de fluticazonă față de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru a determina dacă au fost atinse obiectivele obținerii controlului astmului bronșic. Dozele de tratament au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni, până când s-a atins concentrația care a realizat 'Control total'** sau până când s-a atins doza maximă admisă în studiu. Studiul a evidențiat că mulți dintre pacienții tratați 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 salmeterol-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-propionat de fluticazonă comparativ cu 23 zile pentru corticosteroid administrat în monoterapie.

Rezultatele globale ale studiului demonstrează că:

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)	78%	50%	70%	40%
Doze mici de corticosteroid inhalator (≤ 500 micrograme DPB sau echivalentul dozei zilnice)	75%	44%	60%	28%
Doze medii de corticosteroid inhalator (> 500 – 1000 micrograme DPB sau echivalentul dozei zilnice)	62%	29%	47%	16%
Rezultatele globale din cele trei nivele de tratament	71%	41%	59%	28%

DPB-dipropionat de beclometazonă

BADSA- beta - agoniști cu durată scurtă de acțiune

*'Control bun' – (CB) 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' - (CT) 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 Seretide 50/100 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 Seretide, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea dozei de Seretide inhalator din fiecare concentrație, timp de până la 14 zile, a determinat o creștere mică a reacțiilor adverse asociate β₂-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, candidoze orale; 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 β₂-agoniștilor, trebuie luată în considerare dacă medicul hotărăște dublarea dozei de Seretide la pacienții adulți ce necesită tratament adițional pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

Astm bronșic

Studiul Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) a fost un studiu de 28 de 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 de 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, cu istoric 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 moarte). Un obiectiv secundar de eficacitate al acestor studii a fost de a evalua dacă ICS / LABA (salmeterol-FP) a fost superioară terapiei ICS în monoterapie (FP) în ceea ce privește exacerbarea severă a astmului (definită ca deteriorarea astmului care necesită utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru cel puțin 3 zile sau o internare în spitalizare sau vizită în departamentul de urgență din cauza astmului care necesită corticosteroizi sistemici).

Un total de 11.679 și 6.208 subiecți au fost randomizați și au primit tratament în studiile AUSTRI și VESTRI, respectiv. Pentru obiectivul primar de siguranță, s-a realizat non-inferioritatea pentru ambele studii (vezi Tabelul de mai jos).

Evenimente serioase legate de astm în studiile AUSTRI și VESTRI de 26 de săptămâni

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP în monoterapie (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP în monoterapie (n = 3.101)
Obiectiv final compozit (Spitalizare asociată astmului, intubație endotraheală sau deces)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Raport Salmeterol-FP/pericol de FP (95% ÎI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Deces	0	0	0	0
Spitalizare asociată astmului	34	33	27	21
Intubație endotraheală	0	2	0	0

a Dacă estimarea superioară de 95% a ÎI pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, atunci a fost încheiată non-inferioritatea.

b Dacă estimarea superioară a ÎI 95% pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,675, atunci a fost încheiată 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 = 5.834)	FP în monoterapie (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP în monoterapie (n = 3.101)
Număr de subiecți cu exacerbarea astmului	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Raport Salmeterol-FP/pericol de FP (95% ÎI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Copii și adolescenți:

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.

Tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă DISKUS (50/100 micrograme, o inhalare de două ori pe zi) a fost evaluat comparativ cu salmeterol/propionat de fluticazonă INHALER (25/50 micrograme, două inhalări de două ori pe zi) în cadrul unui studiu care a randomizat copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n = 428] și care a avut o perioadă de tratament de 12 săptămâni. Modificarea medie ajustată față de valoarea inițială a mediei debitului expirator maxim de dimineață pe parcursul săptămânilor 1-12 fost de 37,7 l/min în grupul de tratament cu DISKUS și de 38,6 l/min în grupul de tratament cu INHALER. De asemenea, în ambele grupuri de tratament s-au observat îmbunătățiri în ceea ce privește numărul de zile și de nopți fără simptomatologie și în care nu a fost necesară utilizarea medicației de salvare.

Un studiu dublu-orb, multi-centru de 8 săptămâni, a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea salmeterol-FP dispozitiv inhalator cu dozare măsurată (25/50 micrograme, 1 sau 2 inhalatii, de două ori pe zi) față de FP singur (50 micrograme, 1 sau 2 inhalatii, de două ori pe zi) la pacienți japonezi copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani) cu astm bronșic infantil. 99% (148/150) și 95% (142/150) dintre pacienții randomizați care au fost tratați cu salmeterol-FP sau, respectiv, FP în monoterapie, au completat perioada dublu-orb a studiului. Siguranța tratamentului pe termen lung cu salmeterol-FP dispozitiv inhalator cu dozare măsurată (25/50 micrograme, 1 sau 2 inhalatii, de două ori pe zi) a fost evaluată în cadrul extensiei perioadei de tratament de 16 săptămâni, efectuată în regim deschis. 93% (268/288) au completat perioada de extensie. Studiul nu a îndeplinit obiectivul primar de eficacitate de modificare a mediei față de valorile inițiale ale scorului total al simptomelor astmatice (perioada dublu-orb). Nu a fost demonstrată o superioritate statistică semnificativă în favoarea salmeterol-FP comparativ cu FP (95% CI [-2,47; 0,54], p=0,206). Nu s-au evidențiat diferențe cu privire la profilul de siguranță între salmeterol-FP și FP singur (perioada dublu-orb cu durată de 8 săptămâni); mai mult decât atât, nu au fost detectate semnale de siguranță noi cu privire la administrarea salmeterol-FP în cadrul perioadei de extensie de 16 săptămâni, efectuată în regim deschis. Cu toate acestea, datele referitoare la eficacitatea și siguranța salmeterol-FP sunt insuficiente pentru a stabili raportul beneficiu/risc pentru administrarea salmeterol-FP la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

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 de sarcini în primul trimestru ICS, au fost identificate 131 de 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 (95% II : 0,5 - 2,3) pentru femeile expuse FP față de cele non-FP ICS expuse la femei cu astm moderat și 1,2 (95% II : 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 15,840 sarcini neexpuse la terapiile de astm în baza de date General Practice Research Database (2,8 evenimente MCM la 100 de 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, 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 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 plasmatice este în proporție de aproximativ 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 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.

Populație pediatrică

Efectul tratamentului cu Seretide Inhaler 25/50 micrograme (2 pufuri de două ori pe zi, cu sau fără dispozitiv de tip spacer) sau Seretide Diskus 50/100 micrograme (1 puf de două ori pe zi) a fost evaluat pe 31 de copii cu vârste între 4 și 11 ani cu astm ușor. Expunerea sistemică la propionat de fluticazonă a fost asemănătoare pentru Seretide Inhaler cu dispozitiv de tip spacer (107 pg oră/mL [II 95%: 45,7; 252,2]) și Seretide Diskus (138 pg oră/ml [II 95%: 69,3; 273,2]), dar mai mică pentru

Seretide Inhaler (24 pg oră/ml [IÎ 95%: 9,6; 60,2]). Expunerea sistemică la salmeterol a fost asemănătoare pentru Seretide Inhaler, Seretide Inhaler cu dispozitiv de tip spacer și Seretide Diskus (126 pg oră/ml [IÎ 95%: 70; 225], 103 pg oră/mL [IÎ 95%: 54; 200], și respectiv 110 pg oră/ml [IÎ 95%: 55; 219]).

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 farmacodinamice ale fiecăreia dintre componente.

În studii de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a demonstrat că glucocorticosteroidii 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 osificări incomplete ale osului occipital. Nici salmeterol xinafoat și nici propionat de fluticazonă nu au demonstrat potențial de toxicitate genetică.

La o varietate largă de specii de animale, expuse zilnic, timp de 2 ani, propulsorul HFA134a, non-CFC, administrat la concentrații foarte mari, mult mai mari decât cele la care sunt expuși pacienții, nu a dovedit potențial toxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

HFA 134 a (1,1,1,2-tetrafluoroetan).

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 lumina directă a soarelui. A nu se congela.

Similar celorlalte medicamente inhalatorii disponibile în flacoane presurizate, efectele terapeutice scad atunci când flaconul este rece.

A nu se perfora, sparge sau arde, chiar dacă flaconul este, aparent, gol.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon presurizat din Al, prevăzut cu valvă dozatoare, conținând 120 doze suspensie de inhalat presurizată.

Flaconul are atașat un dispozitiv indicator al numărului de doze, care arată câte pufuri au mai rămas. Numărul afișat este vizibil printr-o fereastră situată în spatele valvei dozatoare din plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GLAXOSMITHKLINE (IRELAND) LIMITED
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

885/2008/01
886/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.