

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PEFSAL 25 mcg/50 mcg suspensie de inhalat presurizată
PEFSAL 25 mcg/125 mcg suspensie de inhalat presurizată
PEFSAL 25 mcg/250 mcg suspensie de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare doză măsurată conține: *Substanțe active:*

25 micrograme salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și 50 micrograme propionat de fluticazonă,

25 micrograme salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și 125 micrograme propionat de fluticazonă,

25 micrograme salmeterol (sub formă de xinafoat de salmeterol) și 250 micrograme propionat de fluticazonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată.

Flaconul conține o suspensie de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Pefsal 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, 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.

4.2. Doze și mod de administrare

Pacienții trebuie atenționați că, pentru a obține rezultate optime, Pefsal 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 Pefsal 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. În cazul în care controlul simptomatologiei este menținut prin două administrări zilnice de salmeterol/propionat de fluticazonă în cea mai mică concentrație disponibilă, următoarea etapă poate include încercarea de a administra un corticosteroid inhalator în monoterapie. Ca alternativă, pacienții care necesită un β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune pot fi trecuți la Pefsal administrat în priză unică zilnică dacă, în opinia medicului care prescrie tratamentul, ar fi adecvat pentru menținerea controlului asupra bolii. În eventualitatea administrării unei singure prize zilnice atunci

când pacientul are antecedente de simptome nocturne, doza trebuie administrată seara, iar atunci când pacientul are antecedente de simptome în principal diurne doza trebuie administrată dimineața. Pacienții trebuie tratați cu doza de Pefsal ce conține cantitatea de propionat de fluticazonă corespunzătoare severității bolii lor.

Pefsal 25 micrograme/50 micrograme nu se administrează adulților și copiilor cu astm sever. Dacă un anumit pacient necesită doze în afara schemei recomandate, trebuie prescrise doze adecvate de β_2 -agonist și/sau corticosteroid.

Modul de administrare

Se administrează numai pe cale inhalatorie.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doze recomandate:

- Două inhalări de 25 micrograme de salmeterol și 50 micrograme de propionat de fluticazonă de două ori pe zi zilnic

Sau

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

Sau

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

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 Pefsal. 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 Pefsal 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. Pefsal nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic ușor.

Pefsal 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.

Copii cu vârsta de peste 4 ani:

Este recomandată inhalarea a două pufuri de Pefsal 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 sunt disponibile date cu privire la utilizarea Pefsal în cazul copiilor cu vârsta sub 4 ani.

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) 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 Pefsal, 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 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 Pefsal la pacienții cu insuficiență hepatică.

Instrucțiuni de utilizare corectă a dispozitivului

Dispozitivul inhalator Pefsal poate fi comercializat cu sau fără indicator de doză.

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

Pefsal este contraindicat în următoarele cazuri:

- Pacienților cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pefsal 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 Pefsal 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 Pefsal 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 Pefsal.

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 Pefsal. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsura derulării tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace de Pefsal (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Pefsal 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, Pefsal 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.

Pefsal poate cauza, rareori, aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilații atriale și o ușoară scădere, trecătoare, a concentrației plasmatice de potasiu la administrarea de doze terapeutice mari. Pefsal trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări cardiovasculare severe sau aritmii cardiace și la pacienți cu diabet zaharat, tireotoxicoză, 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 de mai jos - Populația pediatrică, 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. Date farmacocinetice cu o singură doză au demonstrat că expunerea sistemică la salmeterol și propionat de fluticazonă poate fi crescută de până la două ori când dispozitivul spacer AeroChamber Plus este utilizat cu Pefsal, comparativ cu dispozitivul spacer Volumatic.

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 consultarea 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).

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 Pefsal/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 Pefsal trebuie reevaluat. Siguranța și eficacitatea Pefsal nu a fost stabilită în cazul pacienților cu BPOC și prin urmare Pefsal nu este indicat în tratamentul pacienților cu BPOC.

Date provenite dintr-un studiu clinic de amploare (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) au sugerat că pacienții afro-americani prezintă un risc crescut de evenimente respiratorii grave sau finalizate cu deces în cazul utilizării de salmeterol comparativ cu placebo

(vezi pct. 5.1). Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează factorilor farmacogenetici sau altor factori. De aceea, pacienții cu strămoși de rasă neagră de origine africană sau afro-caraibiană trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului dacă nu se mai realizează controlul astmului bronșic sau simptomele se agravează în timpul tratamentului cu Pefsal.

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).

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 interacțiuni

β -blocantele adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul salmeterolului. Atât blocantele β -adrenergice neselective, cât și cele selective trebuie evitate, cu excepția cazurilor în care utilizarea lor este absolut necesară. Terapia cu β_2 agoniști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Deoarece acest efect 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 izoenzimei 3A4 a citocromului P450, 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 izoenzimei 3A4 a citocromului P450) 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 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 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 CYP 3A4, cum este itraconazolul 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. Se recomandă precauție și trebuie evitat, dacă este posibil, tratamentul prelungit cu aceste medicamente.

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 plasmatică 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

Fertilitatea

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

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale salmeterolului sau ale propionatului de fluticazonă. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea de agoniști β_2 -adrenergici și de glucocorticosteroizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea Pefsal 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 cunoaște dacă salmeterolul și propionatul de fluticazonă/metaboliții acestora se excretă în laptele uman.

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

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

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

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

4.8. Reacții adverse

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Frecvente: candidoză orală și faringiană, pneumonie^{1,3}, bronșite^{1,3}

Rare: candidoză esofagiană.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate cutanată, simptome respiratorii (dispnee)

Rare: angioedem (în principal edem facial și orofaringian); simptome respiratorii (bronhospasm), reacții anafilactice, incluzând șocul anafilactic.

Tulburări endocrine

Rare⁴: sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, întârziere a creșterii la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hipokaliemie³

Mai puțin frecvente: hiperglicemie⁴

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: anxietate, tulburări de somn

Rare: modificări de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie și iritabilitate (mai ales la copii și adolescenți)

Cu frecvență necunoscută: depresie, agresivitate (mai ales la copii și adolescenți)

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: tremor

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: cataractă

Rare: glaucom⁴

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: palpitații, tahicardie, fibrilație atrială, angină pectorală

Rare: aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: rinofaringite^{2,3}

Frecvente: iritație faringiană, răgușeală/ disfonie, sinuzită^{1,3}

Rare: bronhospasm paradoxal

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: contuzii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: crampe musculare, fracturi traumatice^{1,3}, artralgie, mialgie.

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

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 Pefsal 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 Pefsal, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

Copii și adolescenți

Efectele sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia corticosuprarenalelor 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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9. Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice despre supradozajul cu salmeterol/propionat de fluticazonă, 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 terapia cu Pefsal 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 corticosuprarenalelor. Aceasta nu necesită intervenție de urgență, având în vedere că funcția corticosuprarenalelor 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 Pefsal ar trebui continuat cu doze adecvate pentru controlul simptomatologiei.

5. PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE

5.1. Proprietățile farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Pefsal 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 combinația salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienți cu astm bronșic

Un studiu cu durata de 12 luni (Obținerea unui Control Optim al Astmului Bronșic - Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) incluzând 3416 pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent a comparat eficacitatea și siguranța administrării combinației salmeterol/propionat 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 combinația 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 combinația 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 combinația salmeterol/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 combinația salmeterol/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 3 nivele de tratament	71%	41%	59%	28%

* ‘Control bun’ al astmului bronșic; scor al simptomelor mai mare de 1 (scorul 1 al simptomelor definit ca “simptome cu o durată scurtă în timpul zilei”) mai puțin de sau egal cu 2 zile, utilizare de BADSA mai puțin de sau egal cu 2 zile și mai puțin de sau egal cu 4 ocazii/săptămână, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare 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 combinația salmeterol/propionat de fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme administrată de două ori pe zi, poate fi avută în vedere ca tratament de întreținere inițial la pacienții cu astm bronșic persistent moderat, pentru care controlul rapid al astmului 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) a combinației salmeterol/propionat de fluticazonă, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea dozei a combinației salmeterol/propionat de fluticazonă din fiecare concentrație, timp de până la 14 zile, a determinat o creștere mică a evenimentelor 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, 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 β_2 -agoniștilor, trebuie luată în considerare dacă medicul hotărăște dublarea dozei de combinația salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienți adulți ce necesită tratament suplimentar pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

Studiul Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Studiul SMART a reprezentat un studiu multi-centric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu grupuri paralele, desfășurat în Statele Unite ale Americii, pe o perioadă de 28 săptămâni, și a inclus 13,176 pacienți tratați cu salmeterol (50 micrograme de două ori pe zi) și 13,179 pacienți tratați cu placebo, ca terapie adăugată la terapia uzuală pentru astmul bronșic. Pacienții au fost înrolați dacă aveau vârsta ≥ 12 ani, astm bronșic și utilizau tratament de fond pentru astmul bronșic (cu excepția BADLA-beta-agoniști cu durată lungă de acțiune). Utilizarea corticosteroizilor inhalatori la intrarea în studiu a fost înregistrată, dar nu cerută în studiu. Criteriul final principal al studiului SMART a fost numărul total de decese de cauză respiratorie și de evenimente care pun viața în pericol de cauză respiratorie.

Rezultatele studiului SMART: criteriul final principal

Grupul de pacienți	Număr de evenimente- criteriul final principal/număr de pacienți		Riscul relativ (interval de încredere 95%)
	salmeterol	placebo	
Toți pacienții	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Pacienți afro-americiani	20/2,366	5/2,319	4.10 (1.54, 10.90)

(Riscul trecut cu cifre îngroșate este statistic semnificativ la valori de 95%)

Rezultatele studiului SMART în funcție de utilizarea steroizilor inhalatori la debutul studiului: criteriul final secundar.

	Număr de evenimente- criteriul final secundar/numărul de pacienți		Riscul relativ (interval de încredere 95%)
	salmeterol	placebo	
Decese din cauze respiratorii			
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
Număr total de decese determinate de astm bronșic și evenimente care pun viața în pericol determinate de astm bronșic			
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)

Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Decese determinate de astm bronșic			
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	9/7049	0/7041	*

(* = nu au putut fi calculate datorită lipsei evenimentelor (deceselor) în grupul placebo. Riscul trecut cu cifre îngroșate este statistic semnificativ la valori de 95%. Criteriile finale secundare prezentate în tabelul de mai sus au atins o diferență semnificativă statistic în întreaga populație.) Criteriile finale secundare reprezentate de numărul total de decese sau evenimente care pun viața în pericol, decesele de orice cauză sau spitalizarea de orice cauză nu au atins o diferență semnificativă statistic în întreaga populație.

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.

Într-un studiu care a durat 12 săptămâni și a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n=428] tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/100 o inhalare de 2 ori/zi) s-a comparat cu administrare salmeterol 25 micrograme + propionat de fluticazonă 50 micrograme, 2 inhalări de 2 ori/zi).

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 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 înainte de intrarea 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 nesemnificativ. 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

Efectul după 21 de zile de tratament cu combinația salmeterol/propionat de fluticazonă 25 micrograme/50 micrograme (2 inhalări de două ori pe zi, cu sau fără dispozitiv de tip „spacer”) sau cu combinația salmeterol/propionat de fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme (1 inhalare de două ori pe zi) a fost evaluat la 31 de copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani, cu astm bronșic ușor. Expunerea sistemică la salmeterol a fost diferită în dependență de dispozitiv și doză, deasemenea expunerea sistemică la propionatul de fluticazonă.

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, s-a demonstrat că glucocorticosteroidii pot să determine malformații (palatoschizis, malformații la nivel osos). Cu toate acestea, rezultatele studiilor experimentale efectuate la animale nu par a fi relevante pentru om căruia i se administrează tratament în dozele recomandate. Studiile efectuate la animale 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.

La o varietate largă de specii de animale, expuse zilnic, timp de 2 ani, propulsorul 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

Acid oleic

Ethanol

Hidrofluoralkane 134a

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumina directă a soarelui. A nu se congela.

A se agita înainte de utilizare

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

PEFSAL conține o suspensie de inhalat presurizată.

Suspensia este conținută într-un flacon din metal, închis ermetic printr-o valvă dozatoare. Fiecare flacon conține 120 doze, cu dispozitiv de dozare, cu sau fără indicator de doză. În cutie de carton este plasat flaconul cu dispozitiv de dozare și pulverizare, un capac de protecție și un prospect pentru pacienți.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările ecologice locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

World Medicine Ilac San.ve Tic.A.Ş., Turcia

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No: 50 Guneşli Bagcilar/Istanbul

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

25 mcg/125 mcg – 24685

25 mcg/250 mcg – 24686

25 mcg/50 mcg – 24687

9. DATA AUTORIZĂRII

03.07.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>