

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arquist 125 micrograme suspensie de inhalat presurizată

Arquist 250 micrograme suspensie de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză măsurată (eliberată de valvă) conține propionat de fluticazonă 125 sau, respectiv, 250 micrograme. Aceasta este echivalentă cu o doză livrată (eliberată de dispozitivul de acționare) de propionat de fluticazonă 110 mcg sau, respectiv, 227 mcg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată (inhalatie presurizată).

Arquist este o suspensie omogenă, albă, într-un recipient din aluminiu prevăzut cu o valvă de dozare adecvată și un dispozitiv de acționare din plastic. Corp de culoare alb, cu capac galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Arquist este indicat pentru tratamentul astmului bronșic la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani. De asemenea, Arquist este indicat în tratamentul BPOC severă atunci când este folosit în asociere cu un beta-agonist cu durată lungă de acțiune (cum este salmeterol), la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Arquist este destinat numai pentru administrare pe cale inhalatorie orală.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la caracterul profilactic al tratamentului cu propionat de fluticazonă administrat inhalator și asupra faptului că acesta trebuie administrat regulat, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Efectul terapeutic apare după 4 - 7 zile de la inițierea tratamentului, deși anumite beneficii terapeutice pot să apară în mai puțin de 24 ore la pacienții care nu au fost tratați anterior cu corticosteroizi administrați inhalator.

Dacă pacienții consideră că tratamentul cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune a devenit mai puțin eficace sau că au nevoie de mai multe inhalări decât de obicei, este necesar un consult medical.

Este recomandabil ca fiecare doză prescrisă să se administreze prin cel puțin 2 inhalări.

La pacienții care consideră dificilă folosirea unui inhalator presurizat cu doză măsurată, poate fi utilizat un spacer volumatic împreună cu inhalatorul Arquist.

Doze

Astm bronșic

Doza de propionat de fluticazonă trebuie ajustată în funcție de răspunsul individual.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani

între 100 și 1000 micrograme de două ori pe zi.

Pacienții trebuie să primească o doză inițială de propionat de fluticazonă inhalată care să fie adecvată pentru severitatea bolii de care suferă:

Astm bronșic ușor: cel mult 250 micrograme de două ori pe zi

Astm bronșic moderat: între 250 și 500 micrograme de două ori pe zi.

Astm bronșic sever: între 500 și 1000 micrograme de două ori pe zi.

Doza poate fi ajustată ulterior până când este obținut controlul asupra afecțiunii sau poate fi micșorată până la doza minimă eficientă, în funcție de răspunsul individual.

Alternativ, doza inițială de propionat de fluticazonă poate fi calculată ca fiind aproximativ jumătate din doza totală zilnică de dipropionat de beclometazonă sau echivalentă cu cea administrată prin flaconul presurizat dozat.

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Adulți

500 micrograme de două ori pe zi, în asociere cu un beta-agonist cu durată lungă de acțiune (cum este salmeterol).

Medicația trebuie administrată zilnic pentru efect terapeutic optim care se obține în decurs de 3 până la 6 luni. În cazul în care după 3-6 luni de administrare a medicamentului nu se observă nicio ameliorare, este necesară examinarea medicală a pacientului.

Numai dispozitivul de 250 micrograme este adecvat pentru administrarea acestei doze.

Grupe speciale de pacienți

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

Copii și adolescenți

Arquist este recomandat pentru tratamentul astmului la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani, și pentru tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) numai la adulți.

Mod de administrare:

Este important ca pacientul să fie instruit în legătură cu tehnica de inhalare corectă (vezi prospectul și instrucțiunile de utilizare).

Testarea inhalatorului

- 1 Atunci când se utilizează inhalatorul pentru prima oară, acesta trebuie testat pentru a se asigura că funcționează. Se scoate capacul piesei bucale strângând ușor părțile laterale cu degetul mare și degetul arătător și apoi se trage.
- 2 Pentru a se asigura că funcționează, se agită bine inhalatorul, se direcționează piesa bucală în direcție opusă și se apasă pe recipient pentru a elibera patru pufuri în aer. Dacă inhalatorul nu a fost utilizat timp de cinci zile sau mai mult, se eliberează două pufuri de medicament în aer.

Utilizarea inhalatorului

Este important ca pacientul să înceapă să inspire cât mai lent posibil, chiar înainte de a utiliza inhalatorul.

- 1 Când se utilizează inhalatorul, pacientul trebuie să stea în picioare sau așezat vertical.
- 2 Se scoate capacul piesei bucale. Se verifică interiorul și exteriorul pentru a se asigura că piesa bucală este curată și nu prezintă obiecte străine.
- 3 Se agită inhalatorul de 4 sau 5 ori pentru a se asigura că orice obiecte libere sunt îndepărtate, iar conținutul inhalatorului este amestecat uniform.
- 4 Se ține inhalatorul în poziție verticală, cu policele la bază, dedesubtul piesei bucale. Se expiră atâta timp cât este confortabil. Nu se inspiră din nou.
- 5 Se poziționează piesa bucală în gură, între dinți. Se strâng buzele în jurul acesteia. Nu se mușcă.
- 6 Se respiră pe gură. Imediat după ce pacientul începe să inspire, se apasă în jos partea superioară a recipientului, pentru a elibera un puf de medicament. Se procedează astfel în timp ce pacientul inspiră în mod constant și profund.
- 7 În timp ce pacientul își ține respirația, scoateți inhalatorul din cavitatea bucală și luați degetul de pe partea superioară a inhalatorului. Pacientul continuă să își țină respirația timp de câteva secunde sau atâta timp cât este confortabil.
- 8 Dacă medicul a recomandat utilizarea a două pufuri, se așteaptă aproximativ jumătate de minut înainte de a lua un alt puf, prin repetarea pașilor de la 3 la 7.
- 9 După aceea, se clătește gura cu apă și se scuipă.
- 10 Întotdeauna după utilizare se pune imediat capacul piesei bucale la loc, pentru a-l proteja de praf. Se pune la loc capacul prin apăsare fermă și înclichetare în poziție.
- 11 Pacientul trebuie să exerseze la început, de câteva ori, în fața unei oglinzi. Dacă observă „ceată” ieșind din partea superioară a inhalatorului sau din colțurile gurii, trebuie să reînceapă administrarea.
- 12 Pentru copiii mai mari și persoanele care nu au forță în mâini poate fi mai ușor să țină inhalatorul cu ambele mâini. Se plasează ambele degete arătătoare pe partea superioară a inhalatorului și ambele degete mari la partea inferioară a acestuia, dedesubtul piesei bucale. Dacă această metodă nu este de ajutor, dispozitivul spacer Volumatic poate facilita administrarea. Medicul, asistenta medicală sau farmacistul vor putea oferi recomandările necesare.

Curățarea inhalatorului

Pentru a preveni blocarea inhalatorului, este important să fie curățat cel puțin o dată pe săptămână.

Pentru a curăța inhalatorul:

- Se scoate capacul piesei bucale.
- Niciodată nu se detașează recipientul metalic din carcasa de plastic.
- Se șterge interiorul și exteriorul piesei bucale și carcasa de plastic cu **o lavetă curată sau un șervețel curat**.
- Se pune la loc capacul piesei bucale.

NU SE INTRODUC RECIPIENTUL METALIC ÎN APĂ.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fluticazonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul astmului bronșic trebuie realizat urmând un program în etape, iar răspunsul pacientului la tratament trebuie monitorizat clinic și prin probe funcționale respiratorii.

Creșterea utilizării de β_2 -agoniști inhalatori cu durată de acțiune scurtă, pentru controlul simptomatologiei astmului bronșic, indică o deteriorare a controlului asupra astmului. În acest caz, schema de tratament a pacientului trebuie reevaluată.

Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic reprezintă o condiție cu risc vital și trebuie avută în vedere mărirea dozei de corticosteroid. La pacienții considerați cu risc, poate fi instituită monitorizarea zilnică a fluxului respirator maxim.

Propionatul de fluticazonă nu este destinat administrării în crizele de astm bronșic, ci în tratamentul de rutină, pe termen lung. Pentru ameliorarea simptomelor astmatice acute, pacienții vor necesita un bronhodilatator inhalator cu acțiune rapidă și de scurtă durată.

Similar altor tratamente inhalatorii, poate să apară bronhospasm paradoxal, cu amplificarea imediată a wheezing-ului după administrarea dozei. Acesta trebuie tratat imediat cu un bronhodilatator inhalator cu acțiune rapidă. Tratamentul cu propionat de fluticazonă trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, se va administra un tratament alternativ.

Lipsa răspunsului terapeutic sau exacerbările severe ale astmului bronșic trebuie tratate prin creșterea dozei inhalate de propionat de fluticazonă și, dacă este necesar, prin administrarea unui corticosteroid pe cale sistemică și/sau a unui antibiotic, dacă este prezentă o infecție.

Pneumonia la pacienții cu BPOC

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

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

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

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

Trebuie verificată tehnica de inhalare a pacientului pentru a vă asigura că acționarea inhalatorului este sincronizată cu inspirul, pentru a asigura o administrare optimă a medicamentului în plămâni.

Datorită posibilității de afectare a răspunsului corticosuprarenal, pacienții care trec de la tratament oral cu steroizi la tratamentul inhalator cu propionat de fluticazonă trebuie să fie tratați cu deosebită grijă, iar funcția glandei corticosuprarenale trebuie să fie monitorizată cu regularitate.

După începerea tratamentului cu propionat de fluticazonă administrat inhalator, retragerea tratamentului sistemic trebuie efectuată treptat, iar pacienții trebuie sfătuiți să poarte un card de avertizare referitor la tratamentul cu corticosteroid, indicând astfel posibila necesitate a tratamentului suplimentar în situații de stres.

Similar oricărui glucocorticoid inhalator, pot să apară reacții adverse sistemice, îndeosebi la dozele mari, administrate timp îndelungat. Aceste reacții adverse au o probabilitate de apariție mai mică decât în cazul corticosteroidelor administrați oral (vezi pct. 4.9). Reacțiile adverse sistemice posibile includ: sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, retard de creștere la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă și glaucom și mai rar, o gamă de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți). De aceea, este important să se folosească cea mai mică doză de glucocorticoid administrat inhalator la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic (vezi pct. 4.8).

La copiii și adolescenții tratați timp îndelungat cu corticosteroidi administrați inhalator, se recomandă măsurarea regulată a înălțimii.

Anumiți pacienți pot prezenta o predispoziție mai mare la reacțiile adverse ale corticosteroidelor inhalatori, comparativ cu majoritatea pacienților.

De asemenea, înlocuirea tratamentului corticosteroid sistemic cu tratament inhalator poate releva afecțiuni alergice cum sunt rinite alergice sau eczeme, controlate anterior de medicamentul administrat sistemic. Aceste alergii trebuie tratate simptomatic cu antihistaminice și/sau medicamente topice, inclusiv corticosteroidi topici.

Tratamentul cu propionat de fluticazonă nu trebuie întrerupt brusc.

Similar tuturor corticosteroidelor administrați inhalator, trebuie acordată o atenție specială pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau latentă.

Tratamentul prelungit cu doze mari de corticosteroidi administrați inhalator poate conduce la supresie corticosuprarenaliană și criză corticosuprarenaliană acută. Situațiile care pot declanșa o criză corticosuprarenaliană acută includ traumatisme, intervenție chirurgicală, infecție sau orice reducere bruscă a dozei. Simptomele prezentate sunt, de obicei, vagi și pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, scăderea vigilenței, hipoglicemie și convulsii. Posibilitatea unui răspuns corticosuprarenal rezidual inadecvat trebuie să fie luată în considerare întotdeauna în caz de urgență (medicală sau chirurgicală) și de situații electivă care pot produce stres, iar în acest caz trebuie avut în vedere tratamentul corticosteroid adecvat (vezi pct. 4.9).

Funcția corticosuprarenală și rezerva corticosuprarenaliană rămân, de obicei, în limite normale în condițiile tratamentului cu propionat de fluticazonă la dozele recomandate. Beneficiile tratamentului inhalator cu propionat de fluticazonă trebuie să reducă la minimum necesitatea administrării de steroizi pe cale orală. Cu toate acestea, posibilitatea apariției la pacienți a reacțiilor adverse ca urmare a administrării orale, anterioare sau intermitente, de corticosteroidi, poate persista o oarecare perioadă de timp. În funcție de gradul insuficienței corticosuprarenale, poate fi necesară evaluare medicală specializată înainte de inițierea procedurilor electivă.

În timpul utilizării de după punerea pe piață, la pacienții tratați concomitent cu propionat de fluticazonă și ritonavir, au fost raportate interacțiuni medicamentoase semnificative clinic, care au determinat efecte sistemice corticosteroidiene, incluzând sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală. În consecință, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene (vezi pct. 4.5).

Foarte rar, au fost raportate creșteri ale glicemiei (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se prescrie acest medicament la pacienți cu antecedente de diabet zaharat.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În condiții normale, după administrarea inhalatorie, concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă este redusă, datorită metabolizării masive la nivelul primului pasaj hepatic și eliminării sistemice crescute, mediate de izoenzima 3A4 a citocromului P450 la nivelul intestinului și ficatului. Ca urmare, sunt puțin probabile interacțiuni medicamentoase semnificative clinic, mediate de propionatul de fluticazonă.

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase la subiecții sănătoși a demonstrat că ritonavirul (inhibitor puternic al citocromului P450 3A4) poate crește marcat concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă, rezultând o reducere marcată a concentrațiilor plasmatice ale cortizolului.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Studiile au arătat că alți inhibitori ai citocromului CYP 3A4 produc o creștere neglijabilă (eritromicină) sau minoră (ketoconazol) a expunerii sistemice la propionat de fluticazonă, fără reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale cortizolului. Totuși, se recomandă prudență în cazul în care se administrează concomitent inhibitori puternici ai citocromului P450 3A4 (de exemplu, ketoconazol), deoarece există posibilitatea unei expunerii sistemice crescute la propionatul de fluticazonă.

În cadrul unui mic studiu desfășurat la voluntari sănătoși, ketoconazolul, un inhibitor ceva mai puțin puternic al CYP3A, a crescut expunerea la propionat de fluticazonă cu 150% după o singură inhalare. Aceasta a condus la o reducere mai puternică a cortizolului plasmatic, comparativ cu propionatul de fluticazonă în monoterapie. Se anticipează că tratamentul concomitent cu alți inhibitori puternici ai CYP3A, cum este itraconazolul, crește, de asemenea, expunerea sistemică la propionat de fluticazonă precum și riscul de reacții adverse sistemice. Se recomandă precauție și evitarea, pe cât posibil, a tratamentului pe termen lung cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. Studiile la animale nu au indicat efecte ale fluticazonei asupra fertilității femeilor sau bărbaților (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea la femeile gravide sunt limitate. Administrarea propionatului de fluticazonă în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește orice risc potențial la făt. Este important ca doza de corticosteroid inhalat să fie titrată la cea mai mică doză la care se menține un control eficient. Tratamentul cu propionat de fluticazonă nu trebuie oprit brusc.

Rezultatele dintr-un studiu epidemiologic retrospectiv nu au arătat un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale majore în urma expunerii la propionat de fluticazonă comparativ cu alți corticosteroizi administrați inhalator, în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 5.1).

La animale, studiile asupra funcției de reproducere au evidențiat numai acele efecte caracteristice corticosteroizilor, în cazul expunerii sistemice la doze mult mai mari decât dozele terapeutice recomandate pentru administrarea inhalatorie. Datele privind siguranța utilizării propionatului de fluticazonă în timpul sarcinii la om nu sunt adecvate. Datele referitoare la un număr limitat de sarcini expuse (200) nu au indicat niciun efect advers al propionatului de fluticazonă asupra sarcinii sau a sănătății fătului sau nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Administrarea corticoterapiei la animale gestante poate provoca anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis și retard al creșterii intrauterine. Prin urmare, poate exista un risc foarte redus de apariție a unor astfel de efecte fetale la om. Trebuie să se remarce însă, că aceste anomalii fetale apar la animale după niveluri relativ crescute ale expunerii sistemice. Deoarece propionatul de fluticazonă eliberează propionat de fluticazonă direct în plămâni pe calea inhalatorie, se evită nivelul ridicat de expunere care apare atunci când corticosteroizii sunt administrați pe căi sistemice. Administrarea propionatului de fluticazonă în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește orice risc potențial la făt (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu s-a studiat excreția propionatului de fluticazonă în laptele uman. Atunci când s-au obținut concentrații plasmatice măsurabile la femelele de șobolan în perioada de alăptare, în urma administrării subcutanate, s-a evidențiat prezența propionatului de fluticazonă în laptele matern. Cu toate acestea, după administrarea pe cale inhalatorie de propionat de fluticazonă în dozele recomandate la pacienți, nivelurile plasmatice sunt probabil mici. Un risc pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Administrarea propionatului de fluticazonă în timpul alăptării trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește orice risc potențial la copil.

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

Propionatul de fluticazonă nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, și de frecvență. Frecvențele de apariție sunt definite ca: foarte frecvente ($\leq 1/10$), frecvente ($\leq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\leq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\leq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) incluzând raportări izolate, și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost, în general, determinate pe baza datelor din studiile clinice. Reacțiile adverse rare și foarte rare au fost, în general,

determinate pe baza datelor din raportări spontane.

Infecții și infestări

Foarte frecvente: Candidoză orală și faringiană.

La unii pacienți poate să apară candidoză bucală (afte). La acești pacienți, după inhalarea medicamentului, poate fi utilă clătirea cu apă a cavității bucale. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice, continuând în același timp tratamentul cu propionat de fluticazonă.

Frecvente: Pneumonie (la pacienții cu BPOC).

Rare: Candidoză esofagiană

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări:

Mai puțin frecvente: Reacții de hipersensibilitate cutanate.

Foarte rare: Angioedem (în principal edem facial și orofaringian), simptome respiratorii (dispnee și/sau bronhospasm) și reacții anafilactice.

Tulburări endocrine

Posibile efecte sistemice (vezi pct. 4.4) incluzând:

Foarte rare: Sindrom Cushing, fizionomie de tip cushingoid (de exemplu, supresie corticosuprarenală, retard de creștere, scădere a densității minerale osoase, cataractă, glaucom).

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: Hiperglicemie.

Tulburări psihice

Foarte rare: Anxietate, tulburări ale somnului și modificări de comportament, incluzând hiperactivitate și iritabilitate (predominant la copii și adolescenți).

Cu frecvență necunoscută: Depresie, agresivitate (predominant la copii și adolescenți).

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Răgușeală/Disfonie.

Cu frecvență necunoscută: Epistaxis

La unii pacienți, propionatul de fluticazonă administrat inhalator poate determina răgușeală. Poate fi utilă clătirea cu apă a cavității bucale, imediat după inhalare.

Foarte rare: Bronhospasm paradoxal.

Similar altor tratamente inhalatorii, poate să apară bronhospasm paradoxal, cu exacerbarea imediată a wheezing-ului după administrarea dozei. Acesta trebuie tratat imediat cu un bronhodilatator inhalator cu acțiune rapidă. Tratamentul cu propionat de fluticazonă trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, se va administra tratament alternativ.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: Dispepsie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Contuzii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: Artralgie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

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

4.9 Supradozaj

Simptome

Inhalarea acută de propionat de fluticazonă în doze mai mari decât cele recomandate poate duce la supresia temporară a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. De obicei aceasta nu necesită măsuri de tratament de urgență, deoarece funcția unei corticosuprarenale normale se reface în câteva zile.

Dacă se continuă administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate pentru perioade mai lungi de timp, poate să apară supresie corticosuprarenaliană semnificativă. Au fost raportate foarte rar crize corticosuprarenaliene acute, la copiii expuși la doze mai mari decât cele recomandate (de obicei 1000 micrograme pe zi și mai mult), pe o perioadă mai lungă de timp (câteva luni sau ani); reacțiile adverse observate au inclus hipoglicemie și sechele ale nivelului scăzut al conștienței și/sau convulsii. Situațiile care pot declanșa o criză corticosuprarenaliană acută includ trauma, intervenția chirurgicală, infecția precum și orice reducere bruscă a dozei.

Abordare terapeutică

Pacienții care primesc doze mai mari decât cele recomandate trebuie strict monitorizați, iar doza trebuie redusă gradat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, inhalatorii, glucocorticoizi, codul ATC: R03BA05

Efecte farmacodinamice

Propionatul de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie, la dozele recomandate, are o acțiune antiinflamatorie de tip glucocorticoid la nivel pulmonar, determinând ameliorarea simptomatologiei și a episoadelor de exacerbare a astmului bronșic, fără reacțiile adverse observate în cazul administrării sistemice a corticosteroizilor.

Administrarea în timpul sarcinii a medicamentelor care conțin propionat de fluticazonă, pentru tratamentul astmului bronșic

A fost realizat un studiu epidemiologic observațional retrospectiv, de tip cohortă, utilizând înregistrări medicale electronice din Marea Britanie, pentru a evalua riscul apariției malformațiilor congenitale majore în urma expunerii în primul trimestru de sarcină la propionat de fluticazonă administrat în monoterapie, precum și la asocierea salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu corticosteroizii inhalatori care nu conțin propionat de fluticazonă. În acest studiu nu a fost inclus niciun comparator placebo.

În cadrul cohortei cu astm bronșic, care a inclus 5362 sarcini expuse în primul trimestru la corticosteroizi inhalatori, au fost identificate 131 cazuri diagnosticate cu malformații congenitale majore; 1612 (30%) au fost expuse la propionat de fluticazonă sau la salmeterol/propionat de fluticazonă, din care 42 cazuri au fost diagnosticate cu malformații congenitale majore. Raportul ajustat al șanselor de apariție a malformațiilor congenitale majore diagnosticate până la 1 an, a fost de 1,1 (ÎI 95%: 0,5 – 2,3) pentru femeile cu astm bronșic moderat expuse la propionat de fluticazonă comparativ cu corticosteroizii inhalatori care nu conțin propionat de fluticazonă, respectiv 1,2 (ÎI 95%: 0,7 – 2,0) pentru femeile cu astm bronșic considerabil până la sever. Nu a fost observată nicio diferență a riscului de apariție a malformațiilor congenitale majore în urma expunerii în primul trimestru de sarcină la propionat de fluticazonă administrat în monoterapie comparativ cu asocierea salmeterol/propionat de fluticazonă. Riscul absolut de apariție a malformațiilor congenitale majore în grupurile cu diferite grade de severitate ale astmului bronșic a fost cuprins între 2,0 și 2,9 per 100 sarcini expuse la propionat de fluticazonă, care este comparabil cu rezultatele dintr-un studiu care a inclus 15840 sarcini din baza medicală de date din Marea Britanie (General Practice Research Database) care nu au fost expuse la tratament pentru astm bronșic (2,8 evenimente de malformații congenitale majore per 100 sarcini).

Eficacitate și siguranță clinică

BPOC

TORCH a fost un studiu cu durata de 3 ani, destinat evaluării efectului tratamentului cu Seretide Diskus 50/500 micrograme de două ori pe zi, salmeterol Diskus 50 micrograme de două ori pe zi, propionat de fluticazonă (PF) Diskus 500 micrograme de două ori pe zi sau placebo, asupra mortalității de orice cauză la pacienți cu BPOC. Pacienții cu BPOC având la momentul inițial (pre-bronhodilatator) o valoare a FEV₁ < 60 % din valoarea normală prezisă, au fost randomizați pentru a primi medicație în regim dublu orb. În cursul studiului, pacienții au avut acces la tratamentul uzual pentru BPOC, cu excepția altor corticosteroizi cu administrare inhalatorie, bronhodilatatoarelor cu acțiune pe termen lung și corticosteroizilor sistemici cu acțiune pe termen lung. Situația supraviețuirii după 3 ani a fost determinată pentru toți pacienții, indiferent de situația retragerii medicației de studiu. Criteriul final principal a fost reducerea mortalității de orice cauză la 3 ani, pentru Seretide vs Placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Mortalitatea de orice cauză la 3 ani				
Numărul de decese (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Rata riscului vs Placebo (IC)	N/A	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
valoarea p		0,180	0,525	0,052 ¹
Rata riscului Seretide 50/500 vs componente (IC) valoarea p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
1. Valoare p ne semnificativă după ajustarea pentru 2 analize interimare referitoare la comparația pentru eficacitatea primară dintr-o analiză log-rank stratificată în funcție de statutul de fumător.				

A existat o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii la subiecții tratați cu Seretide comparativ cu placebo pe durata celor 3 ani, însă aceasta nu a atins nivelul semnificativ statistic $p \geq 0,05$.

Numărul mediu de exacerbări moderate până la severe pe an a fost semnificativ redus în cazul Seretide comparativ cu tratamentul cu salmeterol, PF și placebo (rata medie a fost de 0,85 în grupul cu Seretide comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu PF și 1,13 în grupul cu placebo). Aceasta se traduce printr-o scădere a ratei exacerbărilor moderate până la severe de 25% (Î 95%: între 19% și 31%; $p < 0,001$) comparativ cu placebo, 12% comparativ cu salmeterol (Î 95%: între 5% și 19%; $p = 0,002$) și 9% comparativ cu PF (Î 95%: între 1% și 16%, $p = 0,024$). Salmeterolul și PF au redus semnificativ ratele de exacerbare comparativ cu placebo, cu 15% (Î 95%: între 7% și 22%; $p < 0,001$) și, respectiv, 18% (Î 95%: între 11% și 24%; $p < 0,001$).

Calitatea vieții legată de starea de sănătate, măsurată cu ajutorul chestionarului St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), a fost ameliorată de către toate tratamentele active comparativ cu placebo. Ameliorarea medie pe durata a trei ani pentru Seretide comparativ cu placebo a fost -3,1 unități (Î 95%: între -4,1 și -2,1; $p < 0,001$), comparativ cu salmeterolul a fost -2,2 unități ($p < 0,001$) iar comparativ cu PF a fost -1,2 unități ($p = 0,017$). O scădere de 4 unități este considerată ca fiind relevantă clinic.

Probabilitatea estimată pe 3 ani de a avea pneumonie raportată ca reacție adversă a fost de 12,3% pentru placebo, 13,3% pentru salmeterol, 18,3% pentru PF și 19,6% pentru Seretide (Rata riscului pentru Seretide vs placebo: 1,64, Î 95%: între 1,33 și 2,01, $p < 0,001$). Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește probabilitatea de fractură osoasă (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% PF și 6,3% Seretide; Rata riscului pentru Seretide vs placebo: 1,22, Î 95%: între 0,87 și 1,72, $p = 0,248$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă pentru fiecare dintre dispozitivele de inhalare disponibile a fost estimată din datele farmacocinetice comparative din cadrul studiilor și între studii, pentru administrarea inhalatorie și intravenoasă. La subiecții adulți sănătoși, biodisponibilitatea absolută pentru propionatul de fluticazonă administrat inhalator este de 10,9%. La pacienții cu astm bronșic sau BPOC a fost observat un nivel mai scăzut al expunerii sistemice în urma administrării de

propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie.

Absorbția sistemică se produce îndeosebi la nivel pulmonar, este inițial rapidă și, ulterior, prelungită. Partea rămasă din doza inhalată poate fi înghițită, dar are o contribuție minimă la expunerea sistemică, datorită hidrosolubilității mici și metabolizării presistemice, rezultând o disponibilitate orală mai mică de 1 %. Expunerea sistemică crește linear cu doza inhalată.

Distribuție

Propionatul de fluticazonă are un volum de distribuție mare la starea de echilibru (aproximativ 300 l). Gradul de legare de proteinele plasmatică este moderat crescut (91%).

Metabolizare

Propionatul de fluticazonă este îndepărtat foarte rapid din circulația sistemică. Principala cale este metabolizarea la un metabolit inactiv, acid carboxilic, prin intermediul enzimei CYP3A4 a citocromului P450. De asemenea, în fecale se regăsesc și alți metaboliți neidentificați.

Eliminare

Eliminarea propionatului de fluticazonă se caracterizează printr-un clearance plasmatic mare (1150 ml/minut) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 8 ore.

Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil. Mai puțin de 5% din doză este excretată în urină, în principal sub formă de metaboliți. Partea principală din doză este excretată în fecale sub formă de metaboliți și medicament în formă nemodificată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate au evidențiat numai acele efecte specifice clasei de corticosteroizi cu acțiune intensă și, dintre acestea, numai la doze superioare celor recomandate pentru uzul terapeutic. Nu au fost observate efecte noi în cadrul studiilor de toxicitate după administrarea de doze repetate, asupra funcției de reproducere sau în studiile de teratogenoză. La rozătoare, în cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo*, propionatul de fluticazonă nu a dovedit activitate mutagenă și nu a demonstrat potențial carcinogen. În model animal, nu s-a dovedit iritant și sensibilizant.

Studiile de dezvoltare embrionară cu administrarea subcutanată de doze de 45 și, respectiv 100 mcg/kg la șoarece și șobolan (aproximativ echivalent cu de 4 și 6 ori doza zilnică maximă recomandată pe cale inhalatorie, de 500 mcg de două ori pe zi la adulți, pe baza nivelului plasmatic de 486 și respectiv, 710 pg/ml, la șoarece și șobolan) s-au asociat cu toxicitate asupra dezvoltării fetale caracteristică unui corticosteroid puternic, incluzând palatoschizis și retard de creșterea embrionară, la doze care au provocat toxicitate maternă. Aceste constatări privind lipsa efectului la acest nivel, la șobolan, au fost asociate cu expuneri sistemice de aproximativ 3 ori mai mari față de cea mai mare expunere clinică, bazată pe un nivel plasmatic de 310 pg/ml, la șobolan. La iepure, reducerea greutatei fetale și palatoschizis au apărut la o doză toxică maternă de 4 mcg/kg, administrată subcutanat (mai puțin de 1,4 ori doza maximă recomandată pe cale inhalatorie, de 500 mcg de două ori pe zi, pe baza nivelului plasmatic de 149 pg/ml, la iepure). Cu toate acestea, propionatul de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie la șobolan, nu a indus teratogenitate la doze toxice materne asociate cu expuneri de 13 ori mai mari față de expunerea umană obținută cu doza maximă zilnică recomandată pe cale inhalatorie, pe baza nivelului plasmatic de 1430 pg/ml la șobolan.

La o categorie largă de specii de animale expuse zilnic, pe perioade de doi ani, la concentrații foarte mari de aerosol, mult mai mari decât cele pentru care există probabilitate de expunere a pacienților, s-a demonstrat că agentul propulsor fără CFC, HFA 134a nu are efecte toxice.

Utilizarea HFA 134a ca propulsor nu a modificat profilul de toxicitate al propionatului de fluticazonă comparativ cu cel al propulsorului convențional cu CFC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Norfluran (HFA 134a)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate în condiții de utilizare: 3 luni de la deschiderea pungii din folie.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

A se feri de îngheț și lumina solară directă.

La fel ca în cazul majorității medicamentelor în recipiente presurizate, efectul terapeutic al acestui medicament poate scădea atunci când recipientul este răcit. Dacă inhalatorul este foarte rece, se scoate recipientul metalic din carcasa de plastic și se încălzește în mâini timp de câteva minute înainte de utilizare. Nu se utilizează niciodată altă metodă pentru a-l încălzi. Se pune capacul piesei bucale la loc în mod ferm și se fixează în poziție.

Recipientul conține un lichid presurizat. A nu se expune la temperaturi peste 50°C. A nu se perfora recipientul.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un inhalator constând dintr-un recipient din aliaj de aluminiu închis cu valvă de dozare, dispozitiv de acționare și capac. Fiecare recipient conține 120 doze. Inhalatorul asamblat este ambalat împreună cu gel de siliciu într-o pungă de aluminiu laminat, inclusă într-o cutie de carton.

Mărimile de ambalaj:

Cutie cu 1 sau 2 recipiente. Fiecare recipient conține 120 doze.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Pacienții trebuie să fie instruiți cu atenție privind modul **corect** de utilizare a inhalatorului (vezi pct. 4.2).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amring Farma S.R.L.
B-dul Mircea Eliade nr. 7
Bloc 1, etaj 1, ap. 3, sectorul 1, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13530/2020/01-02
13531/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020