

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Airflusan Forspiro 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni
Airflusan Forspiro 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En posamični odmerjeni odmerek zdravila Airflusan Forspiro zagotavlja:

Za jakost 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek, prašek za inhaliranje, odmerjeni:
50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 250 mikrogramov
flutikazonpropionata.

Ustreza dostavljenemu odmerku:

45 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 233 mikrogramov
flutikazonpropionata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

laktoza monohidrat: 12,20 mg na odmerjeni odmerek

En posamični odmerjeni odmerek zdravila Airflusan Forspiro zagotavlja:

Za jakost 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek, prašek za inhaliranje, odmerjeni:
50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 500 mikrogramov
flutikazonpropionata.

Ustreza dostavljenemu odmerku:

45 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 465 mikrogramov
flutikazonpropionata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

laktoza monohidrat: 11,95 mg na odmerjeni odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, odmerjeni.

Bel, homogen prašek.

Odmerjeni prašek, vsebovan v pretisnem omotu, se dostavlja preko vijolične, plastične naprave za
inhaliranje suhega praška.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Astma

Zdravilo Airflusan Forspiro je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba
kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 in inhalacijskega
kortikosteroida):

- pri bolnikih, nezadostno urejenih z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhaliranim kratkodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev β_2 , uporabljanim »po potrebi«, ali
- pri bolnikih, ki so že ustrezno urejeni z inhalacijskima kortikosteroidom in dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev β_2 .

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Zdravilo Airflusan Forspiro je indicirano za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB, s FEV₁ <60 % predvidenega normalnega (pred bronhodilatatorjem) in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo izrazite simptome kljub redni bronhodilatacijski terapiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe:

Zdravilo Airflusan Forspiro je namenjeno samo za inhaliranje.

Bolnikom je treba pojasniti, da morajo za doseg najboljšega učinka zdravilo Airflusan Forspiro uporabljati vsak dan, tudi kadar nimajo simptomov.

Bolnike mora zdravnik redno kontrolirati, da ostane uporabljana jakost zdravila Airflusan Forspiro optimalna in se spremeni le, če tako svetuje zdravnik.

Odmerek je treba prilagoditi na najnižji odmerek s katerim se učinkovito obvladujejo simptomi. Če se simptomi obvladujejo z najmanjšo jakostjo kombinacije, uporabljene dvakrat na dan, lahko naslednji korak vključuje preizkus inhalacijskega kortikosteroida samega.

Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev β_2 , je druga možnost prilagoditev zdravila Airflusan Forspiro na enkrat na dan, če bi to po zdravnikovem mnenju zadoščalo za ohranitev ustrezne urejenosti bolezn. V primeru uporabe enkrat na dan morajo bolniki z anamnezo nočnih simptomov odmerek uporabiti zvečer, bolniki z anamnezo simptomov pretežno v dnevnem času pa zjutraj.

Bolniki morajo dobiti jakost zdravila Airflusan Forspiro, ki vsebuje pravi odmerek flutikazonpropionata glede na izraženost bolezn, ki jo imajo. Če posamezen bolnik potrebuje odmerke zunaj priporočene sheme, mu je treba predpisati ustrezne odmerke agonista adrenergičnih receptorjev β_2 in/ali kortikosteroida.

Odmerjanje:

Priporočeni odmerki:

Astma

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več:

Ena inhalacija 250 mikrogramov flutikazonpropionata in 50 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan, ali

Ena inhalacija 500 mikrogramov flutikazonpropionata in 50 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan.

Pri odraslih ali mladostnikih z zmerno, persistentno astmo (to je z vsakodnevnimi simptomi, vsakodnevno uporabo zdravila za olajšanje dihanja in zmerno do hudo obstrukcijo zračnega pretoka), za katere bi bilo bistveno hitro obvladanje astme, velja razmisliti o začetnem vzdrževalnem zdravljenju z zdravilom Airflusan Forspiro. V takšnem primeru je priporočeni začetni odmerek ena inhalacija 100 mikrogramov flutikazonpropionata in 50 mikrogramov salmeterola (uporabljen samostojno ali kot fiksna kombinacija) dvakrat na dan.

Ko je astma obvladana, je treba zdravljenje znova oceniti in pretehtati, ali naj bolnik preide na terapijo z inhalacijskim kortikosteroidom. Bolnike je treba med tem prehodom redno kontrolirati.

V primerjavi s samostojno uporabo inhalacijskega flutikazonpropionata ter v primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev za ocenitev stopnje bolezni, očitna korist pri začetnem vzdrževalnem zdravljenju ni bila dokazana. Pri večini bolnikov inhalacijski kortikosteroidi na splošno ostajajo zdravila prvega izbora. Zdravilo Airflusan Forspiro ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme.

Jakost salmeterola/flutikazonpropionata 50 mikrogramov/100 mikrogramov ni primerna za odrasle in otroke s hudo astmo; pri bolnikih s hudo astmo je pred uvedbo katere koli fiksne kombinacije priporočljivo določiti ustrezen odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči z zdravilom Airflusan Forspiro, so na voljo druge jakosti zdravil z učinkovinama salmeterol/flutikazon.

KOPB

Odrasli:

Ena inhalacija 500 mikrogramov flutikazonpropionata in 50 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov:

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o uporabi zdravila Airflusan Forspiro pri bolnikih z okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija:

Astma:

Zdravila Airflusan Forspiro se ne sme uporabljati pri otrocih.

KOPB:

Zdravila Airflusan Forspiro se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Navodila za uporabo:

Bolnikom je treba pokazati, kako naj uporabljajo inhalator Forspiro in redno preverjati, ali ga uporabljajo pravilno.

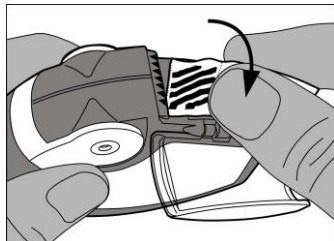
Inhalator vsebuje 60 odmerkov zdravila v obliki praška v zvitem folijskem traku. Ima števec odmerkov, ki kaže število preostalih odmerkov. Števec šteje nazaj od 60 do 0. Ko ostane zadnjih 10 odmerkov, so prikazane številke na rdečem ozadju.

Inhalatorja ni mogoče ponovno napolniti – ko je prazen, ga je treba zavreči in nadomestiti z novim.



Pred uporabo inhalatorja

- Odpreti je treba prozorna vratca stranske komore.
- Trak folije je treba odstraniti iz stranske komore tako, da se na »zobcih« stranske komore previdno odtrga celotno dolžino traku, kot je prikazano spodaj. Traka se ne sme **potegniti ali povleči**.



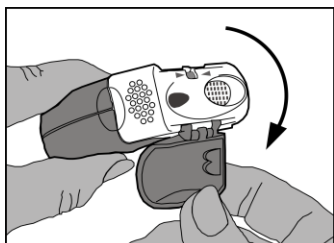
- Vrata stranske komore morajo biti zaprta, uporabljeni trak folije pa se zavrže.

Opombe: Med uporabo inhalatorja se bo stranska komora postopoma napolnila z uporabljenim trakom. Trakovi folije s **črnimi črtami ne vsebujejo zdravila**. Sčasoma se bodo oštevilčeni odseki traku pojavili v stranski komori. V stranski komori **ne smeta biti nikoli več kot 2 razdelka trakov folije**, saj lahko povzročijo, da se inhalator zatakne. Trak je treba previdno odtrgati, kot je opisano zgoraj, nato pa varno zavreči.

Uporaba inhalatorja

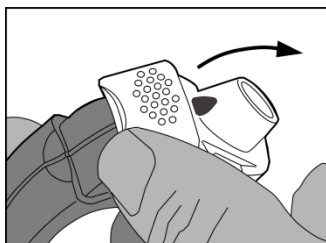
Inhalator je treba držati v rokah, kot je prikazano na slikah.

1. Odpiranje



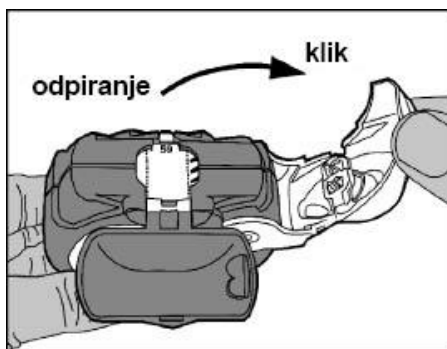
- Zaščitni **pokrovček je treba odpreti navzdol**, da se prikaže ustnik.
- Na števcu odmerkov je treba preveriti, koliko odmerkov je še preostalo.

2. Priprava odmerka

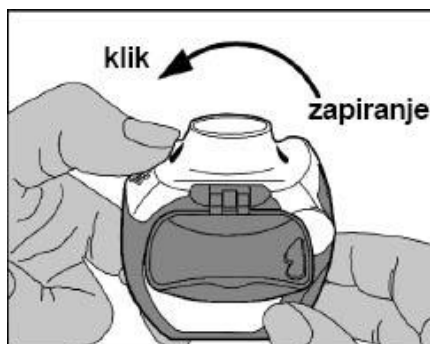


- **Dvigne se rob belega vzvoda**. Stranska komora naj bo zaprta.

Opomba: Beli vzvod naj se premika samo takrat, ko je bolnik pripravljen za vdihovanje odmerka zdravila. Če se bo bolnik igral z belim vzvodom, bo šlo zdravilo v nič.



- **Odpiranje:** bel vzvod je treba potisniti od sebe, kolikor daleč gre in dokler se ne zaskoči. To dejanje pomakne nov odmerek v položaj s številko na vrhu.



- **Zapiranje:** Po tem je treba bel vzvod potisniti nazaj proti sebi, da se zaskoči nazaj v svoj izhodišni položaj. Inhalator je zdaj spet pripravljen za uporabo.

3. Vdihavanje odmerka

- Medtem ko je inhalator odmaknjen od ust, naj bolnik globoko izdihne, kolikor je to mogoče, ne da bi bilo neprijetno. Nikoli ne sme **dihati neposredno** v inhalator, saj bi to lahko vplivalo na odmerek.
- Inhalator je treba držati tako, da je **zaščitni pokrovček usmerjen navzdol**.
- Ustnice naj tesno zaobjamejo ustnik.
- Bolnik naj vdihne enakomerno in globoko skozi inhalator, ne skozi nos.



- Inhalator je treba nato odmakniti od ust in **zadržati dih za 5-10 sekund** oziroma kolikor dolgo je to mogoče, ne da bi bolniku povzročilo nelagodje.

- Nato naj bolnik počasi izdihne, **vendar ne v inhalator**.
- Ustnik je treba pokriti z zaščitnim pokrovčkom.
- Bolnik naj nato izpere usta z vodo in jo izpljune. To pomaga preprečiti pojav glivičnih okužb v ustih in hripavost.

Čiščenje

- Zunanost ustnika je treba po potrebi očistiti s čisto, suho krpico.
- Za namen čiščenja ali druge namene se inhalatorja ne sme razstavljati!
- Delov inhalatorja se ne sme čistiti z vodo ali mokrimi robčki, saj lahko vlaga vpliva na odmerek!
- V ustnik ali druge dele se nikoli ne sme vstavljati igel ali drugih ostrih predmetov, saj lahko to poškoduje inhalator!

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Airflusan Forspiro se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme, za le-te je treba uporabiti hitro- in kratkodelujoč bronhodilatator. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo vedno pri sebi inhalator, ki ga uporabljajo za olajšanje akutnega napada astme.

Zdravljenja z zdravilom Airflusan Forspiro se ne sme uvesti med akutnim poslabšanjem astme oziroma če bolezen pomembno in hitro napreduje.

Med zdravljenjem z zdravilom Airflusan Forspiro se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj nadaljujejo zdravljenje, vendar naj poiščejo zdravniško pomoč, če simptomi astme po začetku zdravljenja z zdravilom Airflusan Forspiro ostanejo nenadzorovani ali se poslabšajo.

Če bolnikova potreba po uporabi kratkodelujočih bronhodilatatorjev za olajšanje narašča ali se manjša odziv na zdravilo, to kaže na slabšanje urejenosti bolezni in bolnikovo stanje morate zdravnik znova oceniti.

Nenadno in napredujoče poslabšanje urejenosti astme je lahko smrtno nevarno in bolnik mora nujno opraviti pregled pri zdravniku. V poštev pride povečanje terapije s kortikosteroidom.

Ko so simptomi astme pod nadzorom, je treba razmisliti o postopnem zmanjševanju odmerka zdravila Airflusan Forspiro. Med zmanjševanjem zdravljenja je treba bolnikovo stanje redno nadzorovati. Uporabiti je treba najmanjši še učinkoviti odmerek učinkovin salmeterol/flutikazon (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s KOPB, ki občutijo poslabšanje stanja, je navadno uvedena terapija s sistemskimi kortikosteroidi. Zato je potrebno bolniku povedati, da mora v primeru poslabšanja simptomov ob uporabi zdravila Airflusan Forspiro poiskati zdravniško pomoč.

Zdravljenja z zdravilom Airflusan Forspiro pri bolnikih z astmo ne smete prekiniti nenadoma, ker obstaja nevarnost za poslabšanje. Terapijo je treba zmanjševati pod zdravniškim nadzorom. Pri bolnikih s KOPB lahko prenehanje zdravljenja spremlja tudi simptomatska dekompenzacija, zato mora opustitev potekati pod zdravniškim nadzorom.

Kot vsa inhalacijska zdravila s kortikosteroidi je treba tudi zdravilo Airflusan Forspiro uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo in glivično, virusno ali drugo infekcijo dihalnih poti. Če kaže na navedena stanja, je potrebno nemudoma uvesti primerno terapijo.

Zdravilo Airflusan Forspiro lahko v redkih primerih povzroči srčne aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo, ter blago prehodno zmanjšanje ravni kalija v serumu pri visokih terapevtskih odmerkih. Zdravilo Airflusan Forspiro je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi ali motnjami srčnega ritma in pri bolnikih s sladkorno boleznijo, tirotoksikozo, nezdravljeno hipokaliemijo ter pri bolnikih s predispozicijo za nizko raven kalija v serumu.

Opisani so redki primeri zvišane koncentracije glukoze v krvi (glejte 4.8); to je treba upoštevati, če se zdravilo predpiše bolniku z anamnezo sladkorne bolezni.

Tako kot pri drugi inhalacijski terapiji se lahko po uporabi zdravila pojavi paradokсни bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratko sapo. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoči bronhodilatator in potrebno ga je nemudoma zdraviti. Uporabo zdravila Airflusan Forspiro je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih značilnih za zdravljenje z β_2 agonisti, kot so tremor, palpitanje ali glavobol, vendar so navadno prehodni in se zmanjšajo med rednim zdravljenjem.

Za jakost 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek, prašek za inhaliranje, odmerjeni: Zdravilo Airflusan Forspiro 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek, prašek za inhaliranje, odmerjeni vsebuje 12,2 mg laktoze na odmerek. Ta količina običajno ne povzroča težav osebam z intoleranco za laktozo.

Za jakost 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek, prašek za inhaliranje, odmerjeni: Zdravilo Airflusan Forspiro 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek, prašek za inhaliranje, odmerjeni vsebuje 11,95 mg laktoze/odmerek. Ta količina ponavadi ne povzroča težav osebam z intoleranco za laktozo.

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti ob visokih odmerkih, uporabljenih dolgo časa. Pojav teh učinkov je veliko manj verjeten kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne kostne gostote, katarakto in glavkom ter redkeje sklop psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorno hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih) (za informacije o sistemskih učinkih inhaliranih kortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih, glejte podpoglavje *Pediatrična populacija* spodaj). **Bolnike je treba zato redno kontrolirati in odmerek inhaliranega kortikosteroida zmanjšati do najnižjega odmerka, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati.**

Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko klinično zavre delovanje nadledvičnih žlez in povzroči akutno adrenalno krizo. Zelo redki primeri zavrtega delovanja nadledvičnih žlez in akutne adrenalne krize so opisani tudi z odmerki flutikazonpropionata med 500 in 1000 mikrogramov. Med okolščini, ki lahko sprožijo akutno adrenalno krizo, so poškodbe, operacije, okužbe in vsako hitro znižanje odmerka. Pojavni simptomi so praviloma nedoločni; med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzeja, bruhanje,

hipotenzija, motnje zavesti, hipoglikemija in konvulzije. Med obdobji stresa ali ob elektivni operaciji je treba razmisliti o dodatni zaščiti s sistemskimi kortikosteroidi.

Koristni učinki vdihanega flutikazonpropionata bi morali minimizirati potrebo po peroralnih steroidih, toda bolnike, ki preidejo s peroralnih steroidov, lahko še dolgo ogroža zmanjšanje adrenalne rezerve. Zato je potrebno biti posebno pozoren pri zdravljenju teh bolnikov in redno spremljati njihove adrenokortikalne funkcije. Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali visoke odmerke nujne terapije s kortikosteroidi. V nujnih primerih in v elektivnih okoliščinah, v katerih je verjeten stres, je vedno treba upoštevati možnost rezidualne okvare in poskrbeti za ustrezno terapijo s kortikosteroidi. Zaradi izrazitosti adrenalne prizadetosti utegne biti pred elektivnimi postopki potreben posvet s specialistom.

Ritonavir lahko močno zviša koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Zato se je sočasni uporabi treba izogibati, razen če možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. V teh primerih je treba bolnike spremljati za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Tveganje za sistemske neželene učinke je večje tudi med kombinacijo flutikazonpropionata in drugih močnih zaviralcev encima CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat (glejte poglavje 4.5).

Pljučnica pri bolnikih z KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

Podatki iz obsežnega kliničnega preskušanja (SMART; “*The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*”) kažejo, da pri bolnikih afroameriškega porekla obstaja večje tveganje za pojav resnih respiratornih dogodkov ali smrtnih izidov pri uporabi salmeterola v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). Povezava s farmakogenetskimi ali drugimi dejavniki ni znana. Bolnikom temnopoltega afriškega ali afro-karibskega izvora je treba pojasniti, da naj nadaljujejo z uporabo zdravila, vendar pa naj poiščejo zdravniško pomoč, če simptomi astme ostanejo nenadzorovani ali se med uporabo zdravila Airflusan Forspiro poslabšajo.

Sočasna uporaba ketokonazola pomembno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko povzroči povečanje incidence sistemskih učinkov (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci encima CYP3A4 se je treba zato izogibati, razen če koristi ne pretehtajo potencialno povečanega tveganja sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom (glejte poglavje 4.5).

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Pediatrična populacija

Še posebej ogroženi so lahko otroci in mladostniki, stari <16 let, ki jemljejo visoke odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1000 mikrogramov/dan). Pojavijo se lahko sistemski učinki, predvsem pri visokih odmerkih, predpisanih za daljše časovno obdobje. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, akutno adrenalno krizo in zaostanek v rasti pri otrocih in mladostnikih, ter redkeje sklop psiholoških ali vedenjskih učinkov vključno s psihomotorno hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo. Potrebno je pretehtati, ali je otroka oziroma mladostnika potrebno napotiti k specialistu pediatri za pljučne bolezni.

Priporočeno je, da se redno kontrolira telesna višina otrok, ki prejemajo podaljšano zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom. **Odmerek inhaliranega kortikosteroida je treba zmanjšati do najnižjega odmerka, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati.**

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci adrenergičnih receptorjev β lahko oslabijo ali delujejo antagonistično na učinke salmeterola. Izogniti se je treba neselektivnim in selektivnim antagonistom adrenergičnih receptorjev β , razen če je njihova uporaba nujna. Pri terapiji z β_2 agonisti lahko pride do resne hipokaliemije. Posebna pozornost je potrebna pri resni akutni astmi, saj se ta učinek lahko potencira, pri sočasni terapiji s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo β -adrenergike, ima lahko aditiven učinek.

Flutikazonpropionat

Po inhalacijski uporabi je koncentracija flutikazonpropionata v plazmi v normalnih okoliščinah nizka zaradi obsežne presnove prvega prehoda in velikega sistemskega očistka s citokromom P450 3A4 v črevesu in jetrih. Klinično pomembne interakcije zdravil zaradi flutikazonpropionata zato niso verjetne.

Študiji medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so uporabljali flutikazonpropionat intranazalno, je ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan več stokrat zvišal koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi, kar je povzročilo izrazito znižanje kortizola v serumu. Za inhalirani flutikazonpropionat informacij o tej interakciji ni, a pričakovati je mogoče izrazito povečanje koncentracije flutikazonpropionata v plazmi. Opisani so primeri Cushingovega sindroma in zavrtja nadledvičnih žlez. Kombinaciji se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za neželene učinke sistemskih glukokortikoidov.

V manjši študiji pri zdravih prostovoljcih je nekoliko manj močni zaviralec encima CYP3A ketokonazol zvišal izpostavljenost flutikazonpropionatu po eni sami inhalaciji za 150 %. Kortizol v plazmi se je zato znižal bolj kot samo po flutikazonpropionatu. Pričakovati je, da sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za sistemske neželene učinke poveča tudi sočasno zdravljenje z drugimi močnimi zaviralci encima CYP3A, npr. z itrakonazolom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat ter srednje močnim zaviralci encima CYP3A, npr. z eritromicinom. Kombinaciji se je treba izogniti, razen v primerih ko koristi pretehtajo zvečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V teh primerih je treba bolnike opazovati za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Salmeterol

Močni zaviralci encima CYP3A4

Sočasna uporaba ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov inhalirano dvakrat na dan) pri 15 zdravih osebah 7 dni je povzročila pomemben porast izpostavljenosti plazemskemu salmeterolu (1,4-kratna vrednost C_{max} in 15-kratna vrednost AUC). To lahko povzroči porast incidence drugih sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom (npr. podaljšanje intervala QTc

in palpitacij) v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s salmeterolom ali ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčno frekvenco, glukozo v krvi in ravni kalija v krvi niso opazili. Sočasna uporaba s ketokonazolom pri ponavljajoči se uporabi ni povečala razpolovne dobe izločanja salmeterola ali povečala akumulacije salmeterola.

Sočasni uporabi s ketokonazolom se je treba izogibati, razen če koristi zdravljenja pretehtajo potencialno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Podobno tveganje za sistemske neželene učinke je tudi med kombinacijo flutikazonpropionata in drugih močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

Zmerni zaviralci encima CYP 3A4

Sočasna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov inhalirano dvakrat na dan) pri 15 zdravih osebah 6 dni je povzročilo majhno, vendar statistično nepomembno povečanje izpostavljenosti salmeterolu (1,4-kratna vrednost C_{max} in 1,2-kratna vrednost AUC). Sočasna uporaba z eritromicinom ni bila povezana s kakršnimi koli neželenimi učinki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zmerna količina podatkov za nosečnice (300-1000 izidov nosečnosti) ne kaže malformacij ali fetoneonatalne toksičnosti salmeterola in flutikazonpropionata. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Airflusan Forspiro pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od vsakega možnega tveganja za plod.

Pri nosečnicah je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek flutikazonpropionata, potreben za ustrezno obvladanje astme.

Dojenje

Ni znano, ali se salmeterol in flutikazonpropionat oz. presnovki izločajo v materino mleko.

Študije so pokazale, da se salmeterol in flutikazonpropionat ter njuni presnovki izločajo v mleko doječih podgan.

Tveganja za dojene novorojenčke oz. dojenčke ni mogoče izključiti. Treba se je odločiti, ali prekiniti z dojenjem ali prenehati zdravljenje z zdravilom Airflusan Forspiro, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni. Vendar pa študije na živalih niso pokazale nobenih učinkov salmeterola ali flutikazonpropionata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Airflusan Forspiro nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Airflusan Forspiro vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, zato je mogoče pričakovati takšno vrsto in izrazitost neželenih učinkov, kot so povezani z vsako posamezno od teh dveh snovi. Ni znakov, da bi se po njuni sočasni uporabi pojavljali dodatni neželeni učinki.

Neželeni učinki, povezani s salmeterolom/flutikazonpropionatom, so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Podatki o pogostnosti izvirajo iz kliničnih preskušanj. Incidenca pri placebo ni upoštevana.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza ust in žrela	pogosti
	pljučnica (pri bolnikih s KOPB)	pogosti ^{1,3,5}
	bronhitis	pogosti ^{1,3}
	kandidoza požirnika	redki
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo kot:	
	kožne preobčutljivostne reakcije	občasni
	angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem)	redki
	dihalni simptomi (dispnea)	občasni
	dihalni simptomi (bronhospazem)	redki
anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	redki	
Bolezni endokrinega sistema	Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, za vrsto delovanje na dledvičnih žlez, za ostanek v rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšana mineralna gostota	redki ⁴
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	pogosti ³
	hiperglikemija	občasni ⁴
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
	motnje spanja	občasni
	vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo in razdražljivostjo (predvsem pri otrocih)	redki
	depresija, agresija (predvsem pri otrocih)	neznan pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti ¹
	tremor	občasni
Očesne bolezni	katarakta	občasni

	glavkom zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	redki ⁴ neznana pogostnost
Srčne bolezni	palpitacije tahikardija srčne aritmije (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami). atrijska fibrilacija angina pectoris	občasni občasni redki občasni občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis draženje žrela hripavost/disfonija sinuzitis paradokсни bronhospazem	zelo pogosti ^{2,3} pogosti pogosti pogosti ^{1,3} redki ⁴
Bolezni kože in podkožja	udarnine	pogosti ^{1,3}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči travmatski zlomi artralgija mialgija	pogosti pogosti ^{1,3} pogosti pogosti

¹ Pogosto opisani pri placebo

² Zelo pogosto opisani pri placebo

³ O njih so poročali v 3-letnem obdobju v študiji KOPB

⁴ Glejte poglavje 4.4

⁵ Glejte poglavje 5.1.

Opis nekaterih neželenih učinkov

Opisani so farmakološki neželeni učinki terapije z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 , npr. tremor, palpitacije in glavobol, ki pa so običajno prehodni in se med rednim zdravljenjem zmanjšajo.

Tako kot pri drugi inhalacijski terapiji se lahko po uporabi zdravila pojavi paradokсни bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratko sapo. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoči bronhodilatator in potrebno ga je nemudoma zdraviti. Uporabo zdravila Airflusan Forspiro je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Zaradi flutikazonpropionata v zdravilu se pri nekaterih bolnikih pojavita hripavost in kandidoza (soor) v ustih in žrelu ter redko tudi v požiralniku. Hripavost in pogostnost kandidoze je mogoče zmanjšati s spiranjem ust z vode in/ali umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatsko kandidozo v ustih in žrelu je mogoče zdraviti z lokalno antimikotično terapijo ob nadaljevanju uporabe salmeterola/flutikazona.

Pediatrična populacija

Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih se lahko pojavijo tudi anksioznost, motnje spanja in vedenjske spremembe, vključno s hiperaktivnostjo in razdražljivostjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij ni podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Airflusan Forspiro, vendar so podatki o prevelikem odmerjanju z obema učinkovinama navedeni spodaj:

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, povišanje sistolične krvnega tlaka tremor, glavobol in tahikardija. Če je treba terapijo z zdravilom Airflusan Forspiro ukiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista adrenergičnih receptorjev beta v zdravilu, je treba pretehtati ustrezno nadomestno terapijo s steroidom. Poleg tega se lahko pojavi hipokaliemija in zato je potrebno spremljati serumske koncentracije kalija. Potrebno je razmisliti o nadomeščanju kalija.

Akutno: Akutno vdihavanje flutikazonpropionata v odmerkih, ki presegajo priporočene, lahko povzroči prehodno zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. To ne zahteva nujnega ukrepanja, ker se delovanje nadledvičnih žlez v nekaj dneh popravi, kar je potrjeno z meritvami kortizola v plazmi.

Kronično preveliko odmerjanje flutikazonpropionata: Potrebno je spremljanje adrenalne rezerve in mogoče bo potrebno tudi zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi. Ko se stanje stabilizira, je zdravljenje potrebno nadaljevati z vdihovanjem kortikosteroidov v predpisanih odmerkih. Glejte poglavje 4.4, Tveganje za zavrtje delovanja nadledvičnih žlez.

V primeru akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata je potrebno terapijo z zdravilom Airflusan Forspiro nadaljevati v ustreznem odmerku za obvladanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, Adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov

Oznaka ATC: R03AK06

Mehanizem delovanja:

Zdravilo Airflusan Forspiro vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različna mehanizma delovanja. Mehanizma delovanja obeh učinkovin sta opisana spodaj:

Salmeterol:

Salmeterol je dolgodelujoči (12 ur) selektivni agonist adrenergičnih receptorjev β_2 z dolgo stransko verigo, ki se veže na zunanji segment receptorja.

Salmeterol povzroči dolgotrajnejšo bronhodilatacijo (ki traja najmanj 12 ur) kot priporočeni odmerki konvencionalnih kratko delujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 .

Flutikazonpropionat:

V priporočenih odmerkih inhalirani flutikazonpropionat ima v pljučih glukokortikoidno protivnetno delovanje in s tem zmanjša simptome ter poslabšanja astme z manj neželenimi učinki, kot so jih opazili med sistemsko uporabo kortikosteroidov.

Klinična učinkovitost in varnost:

Klinična preskušanja pri astmi

Dvanajstmesečna študija GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) pri 3416 odraslih in mladostnikih s persistentno astmo je primerjala varnost in učinkovitost salmeterola/flutikazonpropionata (FP) in samega inhalacijskega kortikosteroida (FP) za ugotovitev dosegljivosti obvladanja astme. Zdravljenje so vsakih 12 tednov stopnjevali navzgor, dokler **ni bilo doseženo popolno obvladanje ali pa najvišji odmerek proučevanega zdravila. Študija GOAL je pokazala, da je obvladanje simptomov astme doseglo več bolnikov, ki so dobivali salmeterol/FP kot bolnikov, ki so dobivali samo IKS (inhalacijski kortikosteroid) in da je bilo to obvladanje doseženo pri nižjih odmerkih kortikosteroida.

*S salmeterolom/FP je bila dobra nadzorovanost astme dosežena hitreje kot z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Pri 50 % oseb je bil prvi posamezni teden z dobro nadzorovanostjo dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterolom/FP oziroma po 37 dneh z inhalacijskim kortikosteroidom. Pri podskupini bolnikov z astmo, ki se predhodno še niso zdravili s kortikosteroidi, je bil posamezni teden z dobro nadzorovanostjo dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterolom/FP oziroma po 23 dneh zdravljenja z IKS.

V celoti so rezultati študije pokazali:

Odstotek bolnikov, ki so dosegli *dobro urejenost (DU) in **popolno urejenost (PU) astme v 12 mesecih				
terapija pred študijo	Salmeterol/FP		FP	
	DU	PU	DU	PU
brez IKS (samo KDAM)	78 %	50 %	70 %	40 %
nizkoodmerni IKS (≤500 mikrogramov BDP ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
srednjeodmerni IKS (>500-1000 mikrogramov BDP or ekvivalenta/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %
združeni rezultati vseh 3 stopnjah zdravljenja	71 %	41 %	59 %	28 %

* Dobro urejena astma: z manj kot dvema ali dvema dnevoma z oceno simptomov nad 1 (ocena simptomov 1 je opredeljena kot »kratkotrajno obdobje pojava simptomov tekom dneva«), uporaba KDAB (kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta) manj kot 2 dni ali 2 dni in manj kot ali enako 4 dogodkom/teden, večji od 80 % ali 80 % predvidenega ekspiratornega pretoka zjutraj, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi zahtevali spremembo zdravljenja.

** Popolnoma urejena astma: brez simptomov, brez uporabe KDAB, večji od 80 % ali 80 % predvidenega jutranjega ekspiratornega pretoka, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi zahtevali spremembo terapije.

Izsledki te študije kažejo, da se lahko salmeterol/flutikazon v odmerku 50/100 mikrogramov dvakrat na dan uporablja kot uvodno vzdrževalno zdravljenje za bolnike z zmerno, persistentno astmo, pri katerih je hitro obvladanje astme ključno (glejte poglavje 4.2).

V dvojno slepi, randomizirani študiji vzporednih skupin, ki je zajela 318 bolnikov s persistentno astmo, starih ≥18 let, so ovrednotili varnost in prenašanje uporabe dveh inhalacij salmeterola/FP dvakrat na dan (dvojni odmerek) dva tedna. Študija je pokazala, da je podvojitev števila vdihov vsake jakosti salmeterola/FP za obdobje do 14 dni, v primerjavi z enim vdihom dvakrat na dan, povzročilo manjše povečanje neželenih dogodkov, povezanih z agonistom adrenergičnih receptorjev β (tremor; 1 bolnik [1 %] v primerjavi z 0, palpitacije; 6 [3 %] v primerjavi z 1 [<1 %], mišični krči; 6 [3 %] v primerjavi z 1 [<1 %]) in podobno incidenco neželenih dogodkov, povezanih z inhaliranimi kortikosteroidi (npr. peroralna kandidoza; 6 [6 %] v primerjavi s 16 [8 %], hripavost; 2 [2 %] v primerjavi s 4 [2 %]). Majhno povečanje neželenih učinkov, povezanih z agonisti adrenergičnih receptorjev β, je treba upoštevati, če se zdravnik odloči za podvojitev odmerka zdravila Airflusan Forspiro pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkoročno (do 14 dni) zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi.

V preskušanju SAM101667 pri 158 otrocih, starih od 6 – 16 let s simptomatsko astmo je bila kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat za nadzor simptomov in delovanje pljuč enako učinkovita kot podvojitev odmerka flutikazonpropionata. Ta študija ni bila namenjena preiskovanju vpliva na poslabšanja.

Klinična preskušanja pri KOPB

Študija TORCH je bila 3-letna študija za oceno vpliva zdravljenja s salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, salmeterolom 50 mikrogramov dvakrat na dan, FP 500 mikrogramov dvakrat na dan ali placebo na umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s KOPB. Bolniki s KOPB, ki so imeli izhodiščni FEV1 (pred bronhodilatatorjem) < 60 % predvidenega normalnega, so bili randomizirani na dvojno slepo zdravljenje. Med študijo so smeli bolniki uporabljati običajna zdravila za KOPB z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in dolgotrajnih sistemskih kortikosteroidov. Stanje preživetja je bilo po 3 letih ugotovljeno za vse bolnike, ne glede na to, ali so nehali uporabljati raziskovano zdravilo. Primarna končna točka je bilo zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih pri salmeterolu/FP v primerjavi s placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
Umrljivost zaradi vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrti (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Razmerje ogroženost v primerjavi s placebo (IZ - intervali zaupanja) vrednost p	N/P	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Razmerje ogroženosti salmeterol/FP 50/500 v primerjavi s sestavinama IZ - intervali zaupanja) vrednost p	N/P	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/P
¹ Neznačilna vrednost p po prilagoditvi za 2 vmesni analizi za primerjavo primarne učinkovitosti iz analize log-rang, stratificirane po kadilskem statusu				

V 3-letnem obdobju je bil opazen trend k izboljšanju preživetja med prejemniki salmeterola/FP v primerjavi s prejemniki placeba, vendar ni dosegel statistične značilnosti $p \leq 0,05$. Odstotek bolnikov, ki so v 3-letnem obdobju umrli zaradi vzrokov, povezanih s KOPB, je bil 6,0 % v skupini s placebo, 6,1 % v skupini s salmeterolom, 6,9 % v skupini s FP in 4,7 % v skupini s salmeterolom/FP.

Povprečno število zmernih do hudih poslabšanj na leto je bilo značilno manjše v skupini s salmeterolom/FP v primerjavi s skupinami s salmeterolom, FP in placebo (povprečni delež je bil v skupini s salmeterolom/FP 0,85 s salmeterolom 0,97, s FP 0,93 in s placebo 1,13). To pomeni zmanjšanje deleža zmernih do hudih poslabšanj za 25 % (95 % intervala zaupanja (IZ): 19 % do 31 %, $p < 0,001$) v primerjavi s placebo, 12 % v primerjavi s salmeterolom (95 % IZ: 5 % do 19 %, $p = 0,002$) in 9 % v primerjavi s flutikazonpropionatom (FP) (95 % IZ: 1 % do 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol in FP sta značilno zmanjšala delež poslabšanj v primerjavi s placebo: salmeterol za 15 % (95 % IZ: 7 % do 22 %, $p > 0,001$) in FP za 18 % (95 % IZ: 11 % do 24 %, $p < 0,001$).

Vsa aktivna zdravila so v primerjavi s placebo izboljšala zdravstveno kakovost življenja, merjeno z vprašalnikom SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). Povprečno izboljšanje v 3-letnem obdobju je bilo s salmeterolom/flutikazonom v primerjavi s placebo -3,1 enote (95 % IZ: -4,1 do -2,1, $p < 0,001$), v primerjavi s salmeterolom -2,2 enote ($p < 0,001$) in v primerjavi s FP -1,2 enote ($p = 0,017$). Za klinično pomembno velja izboljšanje za 4 enote.

Ocenjena 3-letna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka je bila za placebo 12,3 %, za salmeterol 13,3 %, za FP 18,3 % in za salmeterol/FP 19,6% (razmerje ogroženosti za salmeterol/FP v primerjavi s placebo: 1,64, 95 % IZ: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Število s pljučnico povezanih smrti se ni povečalo; število smrti med zdravljenjem, ki so bile ocenjene kot primarno posledica pljučnice, je bilo 7 s placebo, 9 s salmeterolom, 13 s FP in 8 s salmeterolom/FP. Verjetnost za zlom kosti se ni značilno

razlikovala (placebo 5,1 %, salmeterol 5,1 %, FP 5,4 % in 6,3 % salmeterol/FP; razmerje ogroženosti za salmeterol/FP v primerjavi s placebom: 1,22, 95 % IZ: 0,87-1,72, $p = 0,248$).

S placebom nadzorovani klinični preskušanja, ki sta trajala 6 in 12 mesecev, sta pokazala, da redna uporaba salmeterola/FP 50/500 mikrogramov izboljša pljučno funkcijo in zmanjša zadihanost ter uporabo olajševalnega zdravila.

Študiji SCO40043 in SCO100250 sta bili randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin, ponovitveni študiji, v katerih so primerjali učinek salmeterola/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki v Evropski uniji ni odobren za zdravljenje KOPB) in samostojno uporabljenega salmeterola 50 mikrogramov dvakrat na dan na letno incidenco zmernih/hudih poslabšanj pri osebah s KOPB s FEV1 < 50 % od predvidene in anamnezo poslabšanj. Zmerna/huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanja simptomov, ki so zahtevala zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki ali hospitalizacijo bolnika.

Preskušanja so imela 4-tedensko uvodno obdobje odprtega tipa, v katerem so vsi preiskovanci prejeli salmeterol/FP 50/250, da bi se standardizirala farmakoterapija KOPB in stabilizirala bolezen, preden so bili naključno razporejeni v skupine, ki so prejemale slepo študijsko zdravilo 52 tednov. Preiskovanci so bili naključno razporejeni v razmerju 1:1 v skupini, ki sta prejela salmeterol/FP 50/250 (skupni ITT $n=776$) ali salmeterol (skupni ITT $n=778$). Pred uvodnim obdobjem so preiskovanci prenehali z uporabo predhodnega zdravila za KOPB, z izjemo kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Sočasna uporaba inhaliranih dolgodelujočih bronhodilatatorjev (agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in antiholinergikov), zdravil s kombinacijo ipratropiuma/salbutamola, peroralnih agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in pripravkov teofilina v času zdravljenja ni bila dovoljena. Peroralni kortikosteroidi in antibiotiki so bili dovoljeni za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB ob upoštevanju posebnih smernic za uporabo. Preiskovanci so tekom trajanja študije uporabljali salbutamol po potrebi.

Rezultati obeh študij so pokazali, da je zdravljenje s salmeterolom/FP 50/250 povzročilo bistveno nižjo letno incidenco zmernih/hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s salmeterolom, uporabljenim samostojno (SCO40043: 1,06 oziroma 1,53 na preiskovanca na leto, stopnja pojavnosti 0,70, 95 % IZ: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 oziroma 1,59 na preiskovanca na leto, stopnja pojavnosti 0,70, 95 % IZ: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$). Izsledki za sekundarna merila učinkovitosti (čas do pojava prvega zmernega/hudega poslabšanja, letna stopnja incidence poslabšanj, pri katerih je bila potrebna uporaba peroralnih kortikosteroidov, in jutranji FEV1 pred uporabo zdravila) so bili bistveno boljši pri salmeterolu/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan kot pri salmeterolu, uporabljenem samostojno. Profili neželenih učinkov so bili podobni, z izjemo višje incidence pljučnic in znanih lokalnih neželenih učinkov (kandidoza in disfonija) pri zdravljenju s salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan v primerjavi s salmeterolom, uporabljenim samostojno. O dogodkih, povezanih s pljučnico, je poročalo 55 (7 %) preiskovancev v skupini, ki je prejela salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan ter 25 (3 %) v skupini, ki je prejela samo salmeterol. Zdi se, da je povečana incidenca prijavljenih pljučnic pri salmeterolu/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan podobna stopnji incidence, prijavljene po zdravljenju s salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov dvakrat na dan v študiji TORCH.

Multicentrično klinično preskušanje uporabe salmeterola pri astmi (SMART)

Študija SMART je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana, v dveh vzporednih skupinah 28 tednov trajajoča študija v Združenih državah, ki je vključila 13.176 bolnikov, ki so jemali salmeterol (50 mikrogramov dvakrat dnevno) in 13.179 bolnikov, ki so prejeli placebo kot dodatek k njihovi siceršnji predpisani terapiji astme. Vključeni so bili bolniki z astmo ali če so se trenutno zdravili z zdravili za astmo (razen dolgo delujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta receptorjev), stari ≥ 12 let. Ob vključitvi v raziskavo so zabeležili osnovno porabo inhalirajočih kortikosteroidov (ICS) vendar njihova uporaba ni bila pogoj za vključitev. Osnovni cilj raziskave SMART je bilo združeno število smrti, ki so bile povezane z respiratornimi zapleti ter z respiratornimi boleznimi povezani življenje ogrožajoči dogodki.

Ključne ugotovitve raziskave SMART: osnovni cilj

Skupna bolnikov	Število prvotnih dogodkov/število bolnikov		Relativno tveganje (95-odstotni interval zaupanja)
	salmeterol	placebo	
Vsi bolniki	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)
Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
Bolniki afro-ameriškega porekla	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54, 10,90)

(Tveganje, ki je označeno s krepkim tiskom, je statistično značilno pri 95 %.)

Ključne ugotovitve raziskave SMART ko so bolniki ob vključitvi uporabljali inhalacijske steroide: sekundarni cilji

	Število sekundarnih dogodkov/število bolnikov		Relativno tveganje (95-odstotni interval zaupanja)
	salmeterol	placebo	
Z respiratornimi zapleti povezana smrt			
Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
Združeni primeri smrti, povezani z astmo ali življenje ogrožajoči dogodki			
Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov	21/7049	9/7041	2,39 (1,10, 5,22)
Smrti, povezane z astmo			
Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov	9/7049	0/7041	*

(* = ni mogoče izračunati, saj ni bilo dogodkov v s placebom kontrolirani skupini. Tveganje, ki je označeno s krepkim tiskom, je statistično značilno s 95 % stopnjo zaupanja. Število sekundarnih dogodkov je doseglo statistično značilnost v celotni populaciji.) Število sekundarnih dogodkov pri združenih primerih smrti zaradi različnih vzrokov ali življenje ogrožajočih dogodkov, vsi vzroki smrti ali vsi vzroki hospitalizacije niso dosegli statistične značilnosti v celotni populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

S stališča farmakokinetike je mogoče farmakokinetiko vsake učinkovine obravnavati posebej.

Salmeterol:

Salmeterol deluje lokalno v pljučih, zato njegova koncentracija v plazmi ni kazalec terapevtskih učinkov. Podatki o farmakokinetiki salmeterola so poleg tega omejeni zaradi tehnične težavnosti določanja koncentracije v plazmi, ki je po vdihavanju terapevtskih odmerkov nizka (približno 200 pikogramov/ml ali manj).

Flutikazonpropionat:

Absorpcija:

Absolutna biološka uporabnost vdihanega flutikazonpropionata pri zdravih preiskovancih je med približno 5-11 % nominalnega odmerka, odvisno od uporabljene inhalacijske naprave. Pri bolnikih z astmo ali KOPB so opažali manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu. Do

sistemske absorpcije pride predvsem skozi pljuča in je uvodoma hitra in potem podaljšana. Preostanek vdihanega odmerka bolnik sicer lahko pogoltne, vendar to zaradi majhne vodotopnosti in zaradi predsistemske presnove le minimalno pripomore k sistemski izpostavljenosti, tako da je peroralna uporabnost manj kot 1 %. Sistemska izpostavljenost se linearno povečuje z naraščanjem vdihanega odmerka.

Porazdelitev:

Za odstranjevanje flutikazonpropionata so značilni velik očistek iz plazme (1150 ml/min), velik volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 300 l) in končni razpolovni čas približno 8 ur.

Vezava na beljakovine v plazmi je 91 %.

Biotransformacija:

Flutikazonpropionat se zelo hitro očisti iz sistemskega obtoka. Glavna pot je presnova v neaktiven presnovek karboksilne kisline z encimom CYP3A4 citokroma P450. V blatu se pojavijo tudi drugi, neidentificirani presnovki.

Izločanje:

Ledvični očistek flutikazonpropionata je zanemarljiv. Manj kot 5 % odmerka se izloči v urinu, v glavnem v obliki presnovkov. Glavni del odmerka se izloči v blatu v obliki presnovkov in kot nespremenjeno zdravilo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za človeka edino pomembne varnostne ugotovitve iz živalskih študij ločeno uporabljenih salmeterolijevega ksinafoata in flutikazonpropionata so učinki, povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale, da glukokortikosteroidi izzovejo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). A kot kaže, ti eksperimentalni izsledki pri živalih niso pomembni za človeka pri uporabi priporočenih odmerkov za človeka. Študije salmeterolijevega ksinafoata na živalih so pokazale embriofetalne toksične učinke le pri visoki izpostavljenosti. Po sočasni uporabi so ob odmerkih, za katere je znano, da jih spremljajo z glukokortikoidi izzvane nenormalnosti, pri podganah ugotovili večjo incidenco transponirane umbilikalne arterije in nepopolne osifikacije zatilnice.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastični materiali inhalatorja so:
akrilonitril-butadien-stiren, metil metakrilat akrilonitril-butadien-stiren, polioksimetilen in polibutilen teraftalat.

Plastična naprava za inhaliranje, ki vsebuje OPA/Al/PVC-Al pretisni omot s 60 pred-odmerjenimi odmerki mešanice praška.

Velikosti pakiranj:

1, 2, 3, 4 ali 6 naprav s 60 odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Airflusan Forspiro 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni

H/14/01918/001 (1 inhalator 60 odmerkov)

H/14/01918/002 (2 inhalatorja 60 odmerkov)

H/14/01918/003 (3 inhalatorji 60 odmerkov)

H/14/01918/004 (4 inhalatorji 60 odmerkov)

H/14/01918/005 (6 inhalatorjev 60 odmerkov)

Airflusan Forspiro 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni

H/14/01918/006 (1 inhalator 60 odmerkov)

H/14/01918/007 (2 inhalatorja 60 odmerkov)

H/14/01918/008 (3 inhalatorji 60 odmerkov)

H/14/01918/009 (4 inhalatorji 60 odmerkov)

H/14/01918/010 (6 inhalatorjev 60 odmerkov)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.11.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 3. 2021