

1. IME ZDRAVILA

Flamerio 50 mikrogramov/250 mikrogramov na odmerek, odmerjeni prašek za inhaliranje
Flamerio 50 mikrogramov/500 mikrogramov na odmerek, odmerjeni prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerjeni odmerek zdravila Flamerio vsebuje:

50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 250 mikrogramov flutikazonpropionata.

50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Flamerio 50 mikrogramov/250 mikrogramov na odmerek, odmerjeni prašek za inhaliranje, vsebuje 24,677 mg laktoze monohidrata.

Flamerio 50 mikrogramov/500 mikrogramov na odmerek, odmerjeni prašek za inhaliranje, vsebuje 24,427 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

odmerjeni prašek za inhaliranje

Bel prašek.

Zdravilo Flamerio vsebuje dve zdravili, pakirani v dva pretisna omota iz folije z enkratnim odmerkom (dvojni pretisni trakovi), ki sta shranjena v **inhalacijskem pripomočku** Elpenhaler.

Vsak odmerek je odmerjen v enem dvojnem pretisnem traku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flamerio je indicirano samo pri odraslih.

Astma

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

- Pri bolnikih, katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in z uporabo inhalacijskega kratkodelojučega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 »po potrebi« niso zadostno nadzorovani,

ali

- Pri bolnikih, katerih simptomi astme so že zadostno nadzorovani z uporabo obeh, inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 .

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Zdravilo Flamerio je indicirano za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB s FEV₁ (forsirani ekspiracijski volumen v 1. sekundi) < 60 % pričakovane normalne (pred-bronhodilatatorne) vrednosti in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo izrazite simptome kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pot uporabe zdravila: za inhaliranje

Bolnikom je treba pojasniti, da bo optimalna korist zdravila Flamerio dosežena le, če ga bodo uporabljali vsak dan, tudi kadar nimajo simptomov.

Zdravnik mora bolnike redno kontrolirati, da ostane uporabljena jakost zdravila Flamerio optimalna in se spremeni le po nasvetu zdravnika. **Odmerek je treba prilagoditi do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov. Če je nadzor simptomov vzdrževan z uporabo najmanjše jakosti kombinacije dvakrat na dan, se lahko v naslednjem koraku poskusi z uporabo inhalacijskega kortikosteroida samega.** Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev β_2 , je druga možnost prilagoditev zdravila Flamerio na uporabo enkrat na dan, če bi to po zdravnikovem mnenju zadoščalo za vzdrževanje ustreznega nadzora nad boleznijo. V primeru uporabe zdravila enkrat na dan mora bolnik z anamnezo nočnih simptomov odmerek uporabiti zvečer, bolnik z anamnezo simptomov pretežno podnevi pa zjutraj.

Bolniki morajo dobiti jakost zdravila Flamerio, v kateri je odmerek flutikazonpropionata, primeren resnosti njihove bolezni. Če posamezen bolnik potrebuje odmerke zunaj priporočene sheme, mu morate predpisati ustrezne odmerke agonista adrenergičnih receptorjev β_2 in/ali kortikosteroida.

Priporočeni odmerki:

Astma

Odrasli:

En vdih 50 mikrogramov salmeterola in 250 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan,

ali

en vdih 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Pri odraslih z zmerno persistentno astmo (to je bolnikih z vsakodnevnimi simptomi, vsakodnevno uporabo zdravila za olajšanje dihanja in zmernim do hudim zmanjšanjem pretoka zraka), pri katerih je nujno doseči hitro nadzorovanost astme, se lahko razmisli o kratkotrajni poskusni uporabi zdravila Flamerio kot začetnem vzdrževalnem zdravljenju. V takšnih primerih je priporočeni začetni odmerek en vdih 50 mikrogramov salmeterola in 100 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan. Ko je dosežena nadzorovanost astme, je

treba zdravljenje znova ovrednotiti in pretehtati, ali naj bolnik preide nazdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Pri bolnikih, ki so prešli na blažje zdravljenje, so pomembni redni pregledi.

V primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev za ocenitev stopnje bolezni, očitna korist pri začetnem vzdrževalnem zdravljenju, v primerjavi z uporabo inhalacijskega flutikazonpropionata samega, ni bila dokazana. Pri večini bolnikov inhalacijski kortikosteroidi na splošno ostajajo zdravila prvega izbora. Zdravilo Flamerio ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme. Jakost salmeterola/flutikazonpropionata 50 mikrogramov/100 mikrogramov ni primerna za odrasle s hudo astmo. Pri bolnikih s hudo astmo je pred uvedbo katere koli fiksne kombinacije priporočljivo določiti ustrezni odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

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

KOPB

Odrasli:

En vdih 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatki o uporabi salmeterola/flutikazonpropionata pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Flamerio se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poslabšanje bolezni

Zdravila Flamerio bolnik ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme; zanje je treba uporabiti kratkodelujoči bronhodilatator s hitrim delovanjem. Bolnikom je treba naročiti, da morajo imeti inhalator za lajšanje akutnih astmatičnih napadov vedno na voljo.

Zdravljenja z zdravilom Flamerio se ne sme uvesti med poslabšanjem astme oziroma pri hitrem in akutnem poslabšanju astme.

Med zdravljenjem z zdravilom Flamerio se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanje. Bolnikom je treba naročiti, naj z zdravljenjem nadaljujejo, vendar naj se posvetujejo z zdravnikom, če simptomi astme niso pod nadzorom ali če se po uvedbi zdravila Flamerio poslabšajo.

Pogostejša uporaba zdravila za lajšanje simptomov (kratkodelujočih bronhodilatatorjev) ali zmanjšan odziv na zdravilo za lajšanje simptomov kaže na slabšo nadzorovanost bolezni. Bolnikovo stanje mora zdravnik ponovno oceniti.

Nenadno in progresivno poslabšanje nadzorovanosti astme je lahko smrtno nevarno in bolnik potrebuje urgenten pregled pri zdravniku. Morda bo potrebno zdravljenje z večjim odmerkom kortikosteroida.

Ko je dosežena nadzorovanost simptomov astme, je treba razmisliti o postopnem zmanjšanju odmerka zdravila Flamerio. Pri bolnikih, katerim smo zmanjšali odmerek, so pomembni redni pregledi. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek zdravila Flamerio (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s KOPB, ki se srečujejo s poslabšanji, je običajno indicirano zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi, zato je treba bolnikom svetovati, naj poiščejo pomoč zdravnika, če se simptomi ob uporabi zdravila Flamerio poslabšajo.

Zdravljenja z zdravilom Flamerio pri bolnikih z astmo ne smemo prekiniti nenadoma, ker obstaja nevarnost za poslabšanje. Postopno zmanjševanje odmerka mora potekati pod zdravniškim nadzorom. Pri bolnikih s KOPB lahko prenehanje zdravljenja spremlja tudi simptomatska dekompenzacija, zato mora opustitev zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom.

Kot vsa inhalacijska zdravila s kortikosteroidi je treba tudi zdravilo Flamerio uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno pljučno tuberkulozo ali pljučno tuberkulozo v mirovanju ter glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihal. Po potrebi je treba nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Učinki na srce in ožilje

Redko lahko Flamerio pri velikih terapevtskih odmerkih povzroči srčne aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter blago prehodno zmanjšanje kalija v serumu. Zdravilo Flamerio je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi ali motnjami srčnega ritma ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo, tirotoksikozo, nezdravljeno hipokaliemijo ali pri bolnikih s predispozicijo za nizke vrednosti kalija v serumu.

Hiperglikemija

Zelo redko so poročali o povečanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar morate upoštevati, če zdravilo predpišete bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

Paradoksní bronhospazem

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradoksní bronhospazem s povečanjem piskajočega dihanja in zasoplosti takoj po uporabi odmerka. Paradoksní bronhospazem se odziva na hitro delujoči bronhodilatator in ga je treba nemudoma zdraviti. Uporabo zdravila Flamerio je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonistom adrenergičnih receptorjev β_2 , kot so tremor, palpitacije in glavobol, vendar so prehodni in se z redno terapijo zmanjšajo.

Pomožne snovi

Zdravilo Flamerio vsebuje laktozo. Količina običajno ne povzroča težav pri osebah z laktozno intoleranco. Pomožna snov laktoza vsebuje majhne količine mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

Sistemske učinki kortikosteroidov

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemske učinki, zlasti v primeru velikih odmerkov, predpisanih za daljše obdobje. Pojav teh učinkov je veliko manj verjeten kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemske učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto in glavkom in redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih) (glejte podnaslov Pediatrična populacija v nadaljevanju za informacije o sistemskih učinkih inhalacijskih kortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih). **Bolnike morate zato redno kontrolirati in odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjšati do najnižjega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost astme.**

Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko zavre delovanje nadledvičnih žlez in povzroči akutno adrenalno krizo. Opisani so tudi zelo redki primeri zavrttega delovanja nadledvičnih žlez in akutne adrenalne krize z odmerki flutikazonpropionata med 500 in manj kot 1.000 mikrogramov. Okoliščine, ki lahko potencialno sprožijo akutno adrenalno krizo, vključujejo poškodbe, kirurške posege, okužbe in vsako hitro zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni in lahko vključujejo anoreksijo, bolečine v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzeo, bruhanje, hipotenzijo, zmanjšano stopnjo zavesti, hipoglikemijo in epileptične napade. Med obdobji stresa ali ob načrtovanem kirurškem posegu je treba razmisliti o dodatni zaščiti s sistemskimi kortikosteroidi.

Koristni učinki zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom bi morali zmanjšati potrebo po peroralnih kortikosteroidih, toda pri bolnikih, ki preidejo s peroralnih kortikosteroidov, lahko tveganje za okvarjeno adrenalno rezervo traja še precej časa. Zato je treba te bolnike obravnavati s posebno pozornostjo in redno spremljati adrenokortikalno delovanje. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Takšno možnost rezidualne okvare je treba vedno upoštevati pri nujnih primerih in elektivnih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres in poskrbeti za ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi. Zaradi obsega adrenalne prizadetosti bo morda pred elektivnimi postopki potreben posvet s specialistom.

Ritonavir lahko močno poveča koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Zato se je sočasni uporabi treba izogibati, razen če možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Večje tveganje za sistemske neželene učinke je tudi pri kombinaciji flutikazonpropionata z drugimi močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5). Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili 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.

Medsebojno delovanje z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba sistemskega ketokonazola značilno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko povzroči povečano pojavnost sistemskih učinkov (npr. podaljšanje intervala QTc in palpitacije). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci encima CYP3A4 se je treba zato izogniti, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom (glejte poglavje 4.5).

Motnje vida

Pri sistemski in topikalni 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 topikalni uporabi kortikosteroidov.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki <16 let, ki jemljejo velike odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1000 mikrogramov/dan) so lahko še posebej ogroženi. Pojavijo se lahko sistemski učinki, predvsem pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, akutna adrenalna kriza in zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih ter redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih). Razmisliti bi bilo treba o napotitvi otroka ali mladostnika k specialistu pediatru za dihalo. Priporoča se redno spremljanje višine otrok, ki se daljše obdobje zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi. **Odmerek inhalacijskega kortikosteroida je treba zmanjšati do najnižjega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost astme.**

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci adrenergičnih receptorjev β lahko oslabijo učinek salmeterola ali imajo antagonistični učinek nanj. Izogniti se je treba uporabi neselektivnih in selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev β , razen če je njihova uporaba nujna. Zdravljenje z agonisti β_2 lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Posebna previdnost se svetuje pri hudi akutni astmi, saj lahko sočasno zdravljenje s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki ta učinek še okrepi.

Sočasna uporaba drugih zdravil z β adrenergičnim delovanjem ima lahko aditiven učinek.

Flutikazonpropionat

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene koncentracije flutikazonpropionata v plazmi nizke zaradi obsežne presnove prvega prehoda in velikega sistemskega očistka s citokromom CYP3A4 v črevesu in jetrih. Klinično pomembne interakcije zdravil zaradi flutikazonpropionata zato niso verjetne.

V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so uporabljali flutikazonpropionat intranazalno, je ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma CYP3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan večkrat zvečal koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi, kar je povzročilo izrazito zmanjšanje koncentracije kortizola v serumu. Za inhalacijski flutikazonpropionat so podatki o tej interakciji pomanjkljivi, vendar lahko

pričakujemo izrazito povečanje koncentracije flutikazonpropionata v plazmi. Poročali so o primerih Cushingovega sindroma in zavrtja nadledvičnih žlez. Kombinaciji se je treba izogniti, razen ko korist prevlada nad povečanim tveganjem za pojav sistemskih neželenih učinkov glukokortikoidov.

V manjši študiji pri zdravih prostovoljcih je nekoliko šibkejši zaviralec CYP3A ketokonazol zvišal izpostavljenost flutikazonpropionatu po eni sami inhalaciji za 150 %. To je imelo za posledico močnejše zmanjšanje kortizola v plazmi kot pa pri uporabi flutikazonpropionata samega. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi močnimi zaviralci CYP3A, kot je itraconazol in zdravila, ki vsebujejo kobicistat, in zmernimi zaviralci CYP3A, kot je eritromicin, se prav tako pričakuje, da se bosta povečala sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za sistemske neželene učinke. Treba se je izogibati kombinacijam, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje neželenih učinkov sistemskih kortikosteroidov, v tem primeru pa je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov sistemskih kortikosteroidov.

Salmeterol

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna 7-dnevna uporaba ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v obliki inhalacije dvakrat na dan) pri 15 zdravih preiskovancih je bistveno povečalo plazemsko izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje C_{max} in 15-kratno povečanje AUC). To lahko poveča incidenco drugih sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom (npr. podaljšanje intervala QTc in palpitacij) v primerjavi z zdravljenjem s samim salmeterolom ali samim ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčni utrip, glukozo v krvi in raven kalija v krvi niso opazili. Sočasna uporaba s ketokonazolom ni podaljšala razpolovnega časa izločanja salmeterola ali povečala kopičenja salmeterola po večkratnem odmerjanju.

Sočasni uporabi ketokonazola se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Verjetno je podobno tveganje za medsebojno delovanje tudi z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itraconazol, telitromicin, ritonavir).

Zmerni zaviralci CYP 3A4

Sočasna 6-dnevna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v obliki inhalacije dvakrat na dan) pri 15 zdravih preiskovancih je povzročila majhno, vendar statistično neznačilno povečanje izpostavljenosti salmeterolu (1,4-kratno povečanje C_{max} in 1,2-kratno povečanje AUC). Sočasna uporaba eritromicina ni bila povezana z nobenimi resnimi neželenimi učinki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov pri ljudeh ni. Študije na živalih niso pokazale vplivov salmeterola ali flutikazonpropionata na plodnost.

Nosečnost

Večje število podatkov v zvezi z uporabo salmeterola in flutikazonpropionata pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njuno malformacijsko ali fetoneonatalno

toksičnost. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja po dajanju agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Zato naj se zdravilo Flamerio pri nosečnicah uporablja samo, če pričakovane koristi za mater odtehtajo vsa možna tveganja za plod.

Pri nosečnicah je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek flutikazonpropionata, ki še zagotavlja ustrezen nadzor astme.

Dojenje

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

Študije so pokazale, da se salmeterol in flutikazonpropionat ter njuni presnovki izločajo v mleko pri podganah v laktaciji.

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Flamerio vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, zato lahko pričakujemo vrsto in resnost neželenih reakcij, ki so povezane z vsako posamezno učinkovino. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin se niso pojavili dodatni neželeni učinki.

Neželeni učinki, ki so bili povezani s salmeterolom/flutikazonpropionatom, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz kliničnih preskušanj. Incidenca pri placebo ni bila 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 požiralnika	redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije z naslednjimi manifestacijami: preobčutljivostne kožne reakcije	občasni
	angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem)	redki
	respiratorni simptomi (dispneja)	občasni
	respiratorni simptomi (bronhospazem)	redki
	anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	redki
Bolezni endokrinega sistema	Cushingov sindromin z njim povezane značilnosti, zavrto delovanje nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšana mineralna gostota kosti	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)	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti ¹
	tremor	občasni
Očesne bolezni	katarakta	občasni
	glavkom	redki ⁴
	zamegljen vid	neznana ⁴

Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	tahikardija	občasni
	srčne aritmije (vključno z atrijsko fibrilacijo, supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami)	redki
	atrijska fibrilacija	občasni
	angina pectoris	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis	zelo pogosti ^{2,3}
	draženje žrela	pogosti
	hripavost/disfonija	pogosti
	sinusitis	pogosti ^{1,3}
	paradokсни bronhospazem	redki ⁴
Bolezni kože in podkožja	kontuzije	pogosti ^{1,3}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	pogosti
	travmatski zlomi	pogosti ^{1,3}
	artralgija	pogosti
	mialgija	pogosti

¹Pogosta poročila pri placebo

²Zelo pogosta poročila pri placebo

³Poročila v 3 letih v študiji pri bolnikih s KOPB

⁴Glejte poglavje 4.4

⁵Glejte poglavje 5.1

Opis izbranih neželenih učinkov:

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

Tako kot pri zdravljenju z drugimi zdravili za inhaliranje, se lahko neposredno po uporabi odmerka pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže kot takojšnje povečanje piskajočega dihanja in zasoplosti. Paradokсни bronhospazem se odziva na hitro delujoči bronhodilatator in ga je treba nemudoma zdraviti. Takoj je treba prekiniti uporabo zdravila Flamerio, pregledati bolnika in po potrebi uvesti drugo zdravljenje.

Zaradi flutikazonpropionata v zdravilu se nekaterim bolnikom pojavita hripavost in kandidoza (soor) v ustih in žrelu ter redko v požiralniku. Oboje, hripavost in pogostnost kandidoze v ustih in žrelu je mogoče zmanjšati z izpiranjem ust z vodo in/ali ščetkanjem zob po uporabi

zdravila. Simptomatsko kandidozo ustne votline in žrela se lahko, ob sočasnem nadaljevanju uporabe zdravila Flamerio, zdravi s topikalnimi antimikotičnimi zdravili.

Pediatrična populacija

Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, zavrtje delovanja nadledvične žleze in zastoj 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

Podatkov o prevelikem odmerjanju Flamerio iz kliničnih preskušanj ni, vendar pa so podatki o prevelikem odmerjanju z obema zdraviloma navedeni spodaj:

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, zvišanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če je treba zdravljenje z zdravilom Flamerio prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista adrenergičnih receptorjev β v zdravilu, bo morda potrebno zagotoviti ustrezno nadomestno zdravljenje s kortikosteroidom. Poleg tega se lahko pojavi hipokaliemija, zato je treba spremljati raven kalija v serumu. Morda bo potrebno nadomeščanje kalija.

Akutno: Akutno uporaba inhalacijskega flutikazonpropionata v odmerkih, ki so večji od priporočenih, lahko povzroči začasno zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. Zaradi tega nujni ukrepi niso potrebni, ker se delovanje nadledvičnih žlez v nekaj dneh povrne, kar se lahko ugotovi z merjenjem kortizola v plazmi.

Kronično preveliko odmerjanje inhalacijskega flutikazonpropionata: Spremljati je treba adrenalno rezervo; morda bo potrebno zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom. Po stabilizaciji je treba zdravljenje nadaljevati z inhalacijskim kortikosteroidom v priporočenem odmerku. Glejte poglavje 4.4: tveganje za zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. Morda bo potreben nadzor adrenalne rezerve.

V primeru akutnega in kroničnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata je treba zdravljenje z zdravilom Flamerio nadaljevati z odmerki, ki zadostujejo za nadzorovanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov.

Oznaka ATC: R03AK06

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Flamerio vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različen mehanizem delovanja. V nadaljevanju sta predstavljena mehanizma delovanja obeh učinkovin:

Salmeterol:

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

Salmeterol povzroči dolgotrajnejšo, vsaj 12-urno, bronhodilatacijo kot priporočeni odmerki konvencionalnih kratkodelujočih agonistov β_2 .

Flutikazonpropionat:

V priporočenih odmerkih ima inhalacijski flutikazonpropionat v pljučih glukokortikoidno protivnetno delovanje; s tem zmanjša simptome in poslabšanja astme z manj neželenimi učinki, kot so bili opaženi med sistemsko uporabo kortikosteroidov.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja salmeterola/flutikazonpropionata pri zdravljenju astme

Dvanajstmesečna študija GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*), v katero je bilo vključenih 3.416 odraslih in mladostnikov s persistentno astmo je primerjala varnost in učinkovitost salmeterola/flutikazonpropionata s uporabo inhalacijskega kortikosteroida (IKS) samega (flutikazonpropionata), da bi tako ugotovili dosegljivost ciljev nadzora astme. Zdravljenje se je stopnjevalo vsakih 12 tednov, dokler ni bil dosežen **popoln nadzor ali najvišji odmerek v študiji uporabljenega zdravila. Študija GOAL je pokazala, da je bil nadzor simptomov astme dosežen pri večjem številu bolnikov, ki so se zdravili s salmeterolom/flutikazonpropionatom, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z IKS samim ter da je bil nadzor dosežen pri nižjem odmerku kortikosteroida.

*S salmeterolom/flutikazonpropionatom je bila dobra nadzorovanost astme dosežena hitreje kot z IKS samim. Pri 50 % oseb je bil prvi posamezni teden z dobro nadzorovanostjo dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom oziroma po 37 dneh zdravljenja z IKS. 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/flutikazonpropionatom oziroma po 23 dneh zdravljenja z IKS.

V celoti so rezultati študije pokazali:

Odstotek bolnikov, ki so dosegli *dober nadzor (DN) in **popoln nadzor (PN) astme po 12 mesecih				
Zdravljenje pred vključitvijo v študijo	salmeterol/ flutikazonpropionat		flutikazonpropionat	
	DN	PN	DN	PN
Brez IKS (samo KDAB)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nizki odmerek IKS (\leq 500 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
Srednji odmerek IKS ($>$ 500 do 1.000 mikrogramov beklometazondipropionata ali	62 %	29 %	47 %	16 %

ekvivalenta/dan)				
Kumulativni rezultati po vseh 3 stopnjah zdravljenja	71 %	41 %	59 %	28 %

**Dobro nadzorovana astma; 2 dni ali manj s seštevkom simptomov več kot 1 (seštevek simptomov 1 je opredeljen kot 'simptomi za eno kratko obdobje tekom dneva'), uporaba KDAB (kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β) 2 dni ali manj in ob 4 ali manj priložnostih/teden, 80 % ali več predvidenega jutranjega ekspiracijskega pretoka, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi zahtevali spremembo zdravljenja*

***Popolno nadzorovana astma; brez simptomov, brez uporabe KDAB, ≥ 80 % predvidenega jutranjega največjega ekspiracijskega pretoka, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi zahtevali spremembo zdravljenja*

Rezultati te študije kažejo, da se pri bolnikih z zmerno persistentno astmo, pri katerih je treba hitro doseči nadzorovanost astme, pri začetnem vzdrževalnem zdravljenju lahko uporabi salmeterol/flutikazonpropionat v odmerku 50/100 mikrogramov dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

V dvojno slepi, randomizirani študiji z vzporednimi skupinami, izvedeni pri 318 bolnikih s persistentno astmo, starih ≥ 18 let, so ocenili varnost in prenašanje uporabe dveh inhalacijskih odmerkov salmeterola/flutikazonpropionata dvakrat na dan (dvojni odmerek) v trajanju dveh tednov. Študija je pokazala, da je podvojitve obih jakosti salmeterola/flutikazonpropionata v času do 14 dni povzročila majhno povečanje neželenih učinkov, povezanih z agonisti adrenergičnih receptorjev β (tremor; 1 bolnik [1 %] v primerjavi z 0, palpitanje; 6 [3 %] v primerjavi z 1 [< 1 %], mišični krči; 6 [3 %] v primerjavi z 1 [< 1 %]) in podobno pojavnost neželenih učinkov, povezanih z inhalacijskimi kortikosteroidi (npr. peroralna kandidoza; 6 [6 %] v primerjavi s 16 [8 %], hripavost; 2 [2 %] v primerjavi s 4 [2 %]) v primerjavi z uporabo enega inhalacijskega odmerka dvakrat na dan. Pri odločanju za podvojitve odmerka salmeterola/flutikazonpropionata pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkotrajno zdravljenje (do 14 dni) z inhalacijskim kortikosteroidom, mora zdravnik upoštevati možnost nekoliko večje pojavnosti z agonisti adrenergičnih receptorjev β povezanih neželenih učinkov.

Klinična preskušanja salmeterola/flutikazonpropionata pri zdravljenju KOPB

TORCH je bila 3-letna študija, s katero so ocenili učinke zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, salmeterolom 50 mikrogramov dvakrat na dan, flutikazonpropionatom (FP) 500 mikrogramov dvakrat na dan ali s placebom pri umrljivosti bolnikov s KOPB iz vseh vzrokov. Bolniki s KOPB z izhodišnim (pred uporabo bronhodilatatorja) $FEV_1 < 60$ % pričakovane normalne vrednosti so bili randomizirani v dvojno slepe skupine. V času študije so lahko bolniki uporabljali svoje običajno zdravilo za zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in dolgoročnih sistemskih kortikosteroidov. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, ali so zdravilo med študijo prenehali uporabljati. Primarni cilj študije je bilo zmanjšanje umrljivosti iz vseh vzrokov po 3 letih uporabe salmeterola/flutikazonpropionata v primerjavi s placebom.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
Umrljivost iz vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrti (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)

Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (CIs)	navedba ni smiselna	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-vrednost		0,180	0,525	0,052 ¹
Razmerje tveganja Salmeterol/FP	navedba ni smiselna	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	navedba ni smiselna
50/500 v primerjavi s posameznima komponentama (CIs)				
p-vrednost		0,481	0,007	
<i>1. p-vrednost je neznačilna po prilagoditvi za 2 vmesni analizi primerjave primarne učinkovitosti iz analize log-rank, stratificirane glede na kadilski status</i>				

Viden je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterolom/flutikazonpropionatom v primerjavi s placebom po 3 letih, vendar statistično značilna raven $p \leq 0,05$ ni bila dosežena.

Odstotek bolnikov, ki so v roku 3 let umrli zaradi s KOPB povezanih vzrokov, je bil 6,0 % pri placebo, 6,1 % pri salmeterolu, 6,9 % pri FP in 4,7 % pri salmeterolu/flutikazonpropionatu.

Povprečno število zmernih do hudih poslabšanj na leto se je značilno zmanjšalo pri zdravljenju s salmeterolom/flutikazonpropionatom v primerjavi z zdravljenjem s salmeterolom, FP in placebo (povprečna vrednost v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazonpropionat je bila 0,85 v primerjavi z 0,97 v skupini, ki je prejela salmeterol, 0,93 v skupini, ki je prejela FP in 1,13 v skupini, ki je prejela placebo). Prevedeno to pomeni zmanjšanje stopnje zmernih do hudih poslabšanj za 25 % (95 % IZ: 19 % do 31 %; $p < 0,001$) v primerjavi s placebo, za 12 % v primerjavi s salmeterolom (95 % IZ: 5 % do 19 %, $p = 0,002$) in za 9 % v primerjavi s FP (95 % IZ: 1 % do 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol in FP sta značilno zmanjšala število poslabšanj v primerjavi s placebo za 15 % (95 % IZ: 7 % do 22 %; $p < 0,001$) oz. za 18 % (95 % IZ: 11 % do 24 %; $p < 0,001$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, izmerjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) se je v primerjavi s placebo izboljšala pri vseh oblikah aktivnega zdravljenja. Povprečno izboljšanje v treh letih za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebo je bilo -3,1 enote (95 % IZ: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$) v primerjavi s salmeterolom -2,2 enoti ($p < 0,001$) in v primerjavi s FP 1,2 enoti ($p = 0,017$). Zmanjšanje za 4 enote se smatra kot klinično pomembno.

Ocenjena 3-letna verjetnost za pojav pljučnice kot neželenega učinka je bila za placebo 12,3 %, za salmeterol 13,3 %, za FP 18,3 % in za salmeterol/flutikazonpropionat 19,6 % (razmerje tveganja za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebo: 1,64; 95 % IZ: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Porasta s pljučnico povezanih smrti ni bilo; smrti med zdravljenjem, ki so bile primarno pripisane pljučnici, so naslednje: za placebo 7, za salmeterol 9, za FP 13 in za salmeterol/flutikazonpropionat 8. Ni bilo značilne razlike v verjetnosti za zlom kosti

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

S placebom nadzorovana klinična preskušanja, ki so trajala 6 in 12 mesecev so pokazala, da redna uporaba salmeterola/flutikazonpropionata 50/500 mikrogramov izboljša pljučno funkcijo, zmanjša zasoplost in uporabo zdravila za olajšanje.

Študiji SCO40043 in SCO100250 sta bili randomizirani, dvojno slepi replikacijski študiji z vzporednimi skupinami, v katerih so primerjali učinke salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki ni odobren za zdravljenje KOPB v Evropski uniji) s salmeterolom 50 mikrogramov dvakrat na dan letno s stopnjo zmernih/hudih poslabšanj pri osebah s KOPB s FEV_1 , manjšim od 50 % predvidenega, in poslabšanji v anamnezi. Zmerna/huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanje simptomov, zaradi katerih je bilo potrebno zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki ali hospitalizacija bolnika.

Preskušanci sta imeli 4 tedensko uvajalno obdobje, v katerem so vse osebe prejele odprto zdravilo salmeterol/FP 50/250 za standardiziranje farmakoterapije KOPB in stabiliziranje bolezni, čemur je sledila randomizacija na slepo zdravilo, zdravljenje z njim je trajalo 52 tednov. Osebe so bile randomizirane v razmerju 1:1 v skupino s salmeterolom/FP 50/250 (celotna populacija z namenom zdravljenja (ITT (intent-to-treat) $n = 776$) ali s salmeterolom (celotna ITT $n = 778$). Pred uvajalnim obdobjem so osebe prenehale uporabljati prejšnja zdravila proti KOPB, razen kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Sočasna uporaba inhaliranih dolgodelujočih bronhodilatatorjev (agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 in antiholinergična zdravila), zdravil s kombinacijo ipratropija/salbutamola, peroralnih agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in zdravil s teofilinom v času študije ni bila dovoljena. Peroralni kortikosteroidi in antibiotiki so bili dovoljeni za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB, ob upoštevanju posebnih smernic za uporabo. Osebe so salbutamol v času študije uporabljale po potrebi.

Izsledki obeh študij so pokazali, da je zdravljenje s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 povzročilo značilno nižjo letno stopnjo zmernih/hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s salmeterolom (SCO40043: 1,06 oz. 1,53 na bolnika na leto, razmerje stopenj 0,70; 95 % IZ: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 oz. 1,59 na bolnika na leto, razmerje stopenj 0,70, 95 % IZ: 0,58 do 0,83; $p < 0,001$). Izsledki meritev sekundarne učinkovitosti (čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja, letni delež poslabšanj, ki jih je bilo treba zdraviti s peroralnimi kortikosteroidi in FEV_1 zjutraj (AM) pred odmerkom) so bili značilno v korist salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrogramov dvakrat na dan glede na salmeterol. Profili neželenih učinkov so bili podobni, z izjemo višje incidence pljučnic in znanih lokalnih neželenih učinkov (kandidoze in disfonije) v skupini s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 mikrogramov dvakrat na dan v primerjavi s salmeterolom. O neželenih učinkih, povezanih s pljučnico, so poročali pri 55 (7 %) osebah v skupini s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 mikrogramov dvakrat na dan in 25 (3 %) v skupini s salmeterolom. Kaže, da je povečana incidenca pljučnice v skupini s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 mikrogramov dvakrat na dan podobna incidenci, o kateri so poročali pri zdravljenju s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/500 mikrogramov dvakrat na dan v študiji TORCH.

Astma

Multicentrično preskušanje salmeterola pri zdravljenju astme (SMART – The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Multicentrično preskušanje salmeterola pri zdravljenju astme (SMART) je bila 28-tedenska študija v ZDA, ki je ocenila varnost salmeterola v primerjavi s placebom, dodanim običajni terapiji odraslih in mladostnikov. Čeprav ni bilo pomembnih razlik med primarnim izidom, ki

je kombinirano število z respiratornimi zapleti povezanih smrtnih izidov in z respiratornimi zapleti povezanih življenje ogrožajočih dogodkov, je študija pokazala pomembno povečanje z astmo povezanih smrtnih izidov pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol (13 smrtnih izidov od 13.176 bolnikov, ki so prejeli salmeterol proti 3 smrtnim izidom od 13.179 bolnikov, ki so prejeli placebo).

Študija ni bila oblikovana za ocenjevanje učinka sočasne uporabe inhalacijskih kortikosteroidov in samo 47 % preiskovancev je v izhodišču poročalo o uporabi inhalacijskih kortikosteroidov.

Varnost in učinkovitost salmeterola-FP v primerjavi s samim FP pri zdravljenju astme

Opravljeni sta bili dve multicentrični 26-tedenski študiji, ki sta primerjali varnost in učinkovitost salmeterola-FP in samega FP, ena pri odraslih preiskovancih in mladostnikih (preskušanje AUSTRI) ter druga pri pediatričnih preiskovancih v starosti 4–11 let (preskušanje VESTRI). Vključeni preiskovanci v obeh študijah so imeli zmerno do hudo persistentno astmo z zgodovino z astmo povezanega sprejema v bolnišnico ali poslabšanjem astme v predhodnem letu. Primarni cilj obeh študij je bil ugotoviti, ali je dodajanje dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β terapiji z inhalacijskimi kortikosteroidi (salmeterol-FP) neinferiorno od samo inhalacijskega kortikosteroida (FP) v smislu tveganja hudih z astmo povezanih dogodkov (z astmo povezan sprejem v bolnišnico, endotrahealna intubacija in smrtni izid). Sekundarni učinkovitostni cilj teh študij je bil oceniti, ali je terapija z inhalacijskimi kortikosteroidi/dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β (salmeterol-FP) superiorna terapiji samo z inhalacijskimi kortikosteroidi (FP) v smislu hudih poslabšanj astme (opredeljeno kot poslabšanje astme, za katerega je bila potrebna uporaba sistemskih kortikosteroidov najmanj 3 dni ali sprejem v bolnišnico ali obisk urgentnega oddelka zaradi astme, za katero so bili potrebni sistemski kortikosteroidi).

Randomiziranih je bilo skupaj 11.679 in 6.208 preiskovancev, ki so bili zdravljeni v študijah AUSTRI in VESTRI. Za primarni varnostni izid je bila dosežena neinferiornost za obe preskušnji (glejte spodnjo preglednico).

Resni z astmo povezani dogodki v 26-tedenskih preskušanjih AUSTRI in VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n=5.834)	Samo FP (n=5.845)	Salmeterol-FP (n=3.107)	Samo FP (n=3.101)
Sestavljeni izid (z astmo povezana hospitalizacija, endotrahealna intubacija ali smrtni izid)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Razmerje tveganja salmeterol-FP/FP (95 % IZ)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrtni izid	0	0	0	0
Z astmo povezana hospitalizacija	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	

^a Če je bil zgornji ocenjeni 95 % IZ za relativno tveganje manjši od 2,0, je bila ugotovljena neinferiornost.

^b Če je bil zgornji ocenjeni 95 % IZ za relativno tveganje manjši od 2,675, je bila ugotovljena neinferiornost.

Za sekundarni učinkovitostni izid je bilo v obeh študijah opaženo skrajšanje časa do prvega poslabšanja astme za salmeterol-FP glede na FP, vendar je samo preskušanje AUSTRI statistično pomembno:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n=5.834)	Samo FP (n=5.845)	Salmeterol-FP (n=3.107)	Samo FP (n=3.101)
Število preiskovancev s poslabšanjem astme	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Razmerje tveganja salmeterol-FP/FP (95 %)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pediatrična populacija

V preskušanju SAM101667, v katerega je bilo vključenih 158 otrok v starosti 6 do 16 let s simptomatsko astmo, je kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata enako učinkovita kot podvojitvev odmerka flutikazonpropionata glede nadzovanja simptomov in funkcije pljuč. Ta študija ni bila oblikovana za raziskovanje učinkov poslabšanj.

V 12-tedenskem preskušanju, v katerega so bili vključeni otroci v starosti 4 do 11 let [n=257], zdravljeni s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/100 ali salmeterolom 50 mikrogramov + flutikazonpropionatom 100 mikrogramov, oboje dvakrat na dan, je bilo pri obeh zdravljenih skupinah opaženo 14 % povečanje največjega pretoka izdihanega zraka in izboljšanje vrednotenja simptomov ter uporabo salbutamola za olajšanje dihanja. Med obema zdravljenima skupinama ni bilo razlik v varnostnih parametrih.

V 12-tedenskem preskušanju, v katerega so bili vključeni otroci v starosti 4 do 11 let [n=203], ki so bili razdomizirani v študijo vzporedne skupine s persistentno astmo, in ki so bili simptomatični ob uporabi inhalacijskega kortikosteroida, je bila varnost primarni cilj. Otroci so prejeli salmeterol/flutikazonpropionat (50/100 mikrogramov) ali samo flutikazonpropionat (100 mikrogramov) dvakrat na dan.

Dva otroka, ki sta prejela salmeterol/flutikazonpropionat, in 5 otrok, ki so prejeli flutikazonpropionat, so bili umaknjeni iz študije zaradi poslabšanja astme. Po 12 tednih noben od otrok iz obeh skupin ni imel nenormalno nizkega 24-urnega izločanja kortizola v urinu. Med obema skupinama ni bilo nobenih drugih razlik v varnostnem profilu.

Zdravila, ki vsebujejo flutikazonpropionat, pri astmi v nosečnosti

Opravljen je bil opazovalna retrospektivna epidemiološka kohortna študija z uporabo elektronskih zdravstvenih kartotek iz Združenega kraljestva za oceno tveganja večjih prirojenih razvojnih nepravilnosti po izpostavljenosti v prvem trimesečju samemu inhaliranemu FP in salmeterolu-FP glede na inhalacijske kortikosteroide brez FP. V tej študiji ni bila izvedena primerjava s placebom.

V kohorti z astmo, v kateri je bilo 5.362 nosečnosti z izpostavljenostjo inhalacijskim kortikosteroidom v prvem trimesečju, je bilo ugotovljenih 131 diagnosticiranih večjih prirojenih razvojnih nepravilnosti; 1612 (30 %) je bilo izpostavljenih FP ali salmeterolu-FP, od tega je bilo ugotovljenih 42 diagnosticiranih večjih prirojenih razvojnih nepravilnosti. Prilagojeno razmerje obov za večje prirojene razvojne nepravilnosti, diagnosticirane do 1 leta, je bilo 1,1 (95 % IZ: 0,5–2,3) za ženske z zmerno astmo, izpostavljene inhalacijskim kortikosteroidom s FP, v primerjavi z ženskami, ki niso bile izpostavljene inhalacijskim kortikosteroidom s FP, in 1,2 (95 % IZ: 0,7–2,0) za ženske z znatno do hudo astmo. Ni bila ugotovljena razlika glede tveganja večjih prirojenih razvojnih nepravilnosti po izpostavljenosti samo FP v primerjavi s salmeterolom-FP v prvem trimesečju. Absolutno tveganje večjih prirojenih razvojnih nepravilnosti glede na stopnjo resnosti astme je bila od 2,0 do 2,9 na 100 nosečnosti, izpostavljenih FP, kar je primerljivo z rezultati iz študije 15.840 nosečnosti, ki niso bile izpostavljene terapiji astme, v raziskovalni zbirki podatkov splošne prakse (2,8 dogodkov večjih prirojenih razvojnih nepravilnosti na 100 nosečnosti).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za farmakokinetične namene lahko vsako učinkovino obravnavamo ločeno.

Salmeterol:

Salmeterol deluje lokalno v pljučih, zato njegova koncentracija v plazmi ni kazalec terapevtskih učinkov. Podatki o farmakokinetičnih lastnostih 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:

Absolutna biološka uporabnost vdihanega flutikazonpropionata pri zdravih preiskovancih je od približno 5 do 11 % nominalnega odmerka, odvisno od uporabljenega inhalacijskega pripomočka. Pri bolnikih z astmo ali KOPB so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

Do sistemske absorpcije pride predvsem skozi pljuča in je na začetku hitra in nato podaljšana. Preostanek inhaliranega odmerka lahko bolnik sicer pogoltne, vendar to zaradi majhne vodotopnosti in zaradi predsistemske presnove le minimalno vpliva na sistemsko izpostavljenost, tako da je peroralna uporabnost manj kot 1 %. Sistemska izpostavljenost se povečuje linearno s povečevanjem inhalacijskega odmerka.

Za razporeditev flutikazonpropionata so značilni velik plazemski očistek (1150 mL/min), velik volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 300 L) in približno 8-urni končni razpolovni čas.

Vezava na beljakovine v plazmi je 91 %.

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

Ledvični očistek flutikazonpropionata je zanemarljiv. Manj kot 5 % odmerka se izloči z urinom, v glavnem v obliki presnovkov. Pretežni del odmerka se izloči z blatom v obliki presnovkov in v nespremenjeni obliki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Edine za človeka pomembne varnostne ugotovitve iz živalskih študij ločeno uporabljenih salmeterola in flutikazonpropionata so učinki, povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale, da lahko glukokortikosteroidi povzročijo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). A kot kaže, ti eksperimentalni izsledki pri živalih nimajo pomena za človeka pri uporabi priporočenih odmerkov. Študije salmeterola na živalih so pokazale embriofetalne toksične učinke le pri visoki izpostavljenosti. Pri sočasni uporabi so pri odmerkih, za katere je znano, da jih spremljajo z glukokortikoidi povzročene nenormalnosti, pri podganah ugotovili večjo incidenco transponirane umbilikalne arterije in nepopolne osifikacije zatilnice. Niti salmeterol niti flutikazonpropionat nista pokazala potenciala za genotoksičnost.

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

Zdravilo Flamerio vsebuje dve zdravili, pakirani v dva alu-alu pretisna omota iz folije z enkratnim odmerkom (dvojni pretisni trakovi), ki sta shranjena v inhalacijskem pripomočku Elpenhaler.

Folija zaščiti prašek za inhaliranje pred zunanjimi vplivi.

En odmerek je vnaprej odmerjen v enem dvojnem pretisnem traku.

Ena škatla vsebuje en inhalacijski pripomoček Elpenhaler s 60 dvojnimi pretisnimi trakovi. 60 odmerkov na pakiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za zagotovitev pravilnega dajanja zdravila mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati pravilno uporabo inhalatorja.

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

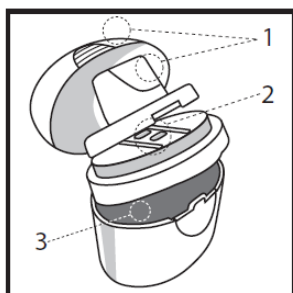
NAVODILO ZA UPORABO IN RAVNANJE Z INHALATORJEM ELPENHALER

V nadaljevanju so navodila za bolnike za pravilno inhaliranje dveh zdravilnih učinkovin, ki sta pakirani v dva pretisna omota na enem traku (dvojni pretisni trak), ki so shranjeni v inhalatorju Elpenhaler.

OPIS

Inhalator Elpenhaler je pripomoček za hkratno inhaliranje dveh zdravilnih učinkovin v obliki praška. Dve zdravilni učinkovini skupaj predstavljata kombinirano zdravilo. Vsaka zdravilna učinkovina je pakirana ločeno v enega od dveh pretisnih omotov posebej oblikovanega dvojnega pretisnega traku.

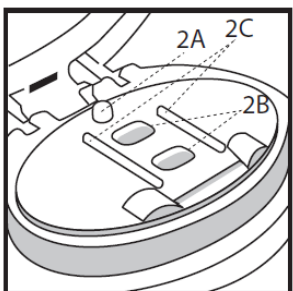
Dvojni pretisni trak vsebuje en (1) odmerek kombiniranega zdravila.



Inhalator Elpenhaler je sestavljen iz 3 delov:

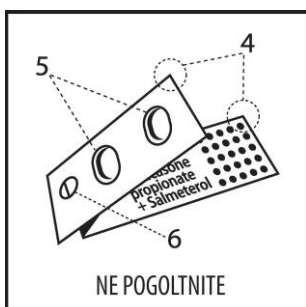
- Ustnik in njegova zaporka (1).
- Površina (2), na katero položite dvojni pretisni trak (podporna površina za zdravilo).
- Predalček (3), v katerem so shranjeni dvojni pretisni trakovi.

Ti trije deli so med seboj povezani in jih lahko odprete posamično.



Podporna površina za zdravilo vsebuje:

- Pritrdilno točko (2A), na katero pritrdite dvojni pretisni trak.
- Dve vdolbini (2B), v kateri položite dva pretisna omota traku.
- Dve vodili traku (2C), ki dobro držita dvojni pretisni trak pravilnem položaju na podporni površini za zdravilo.

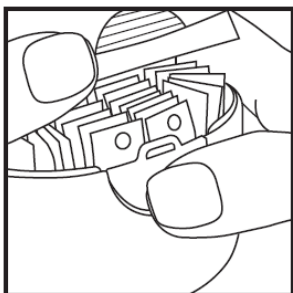


Dvojni pretisni trak vsebuje:

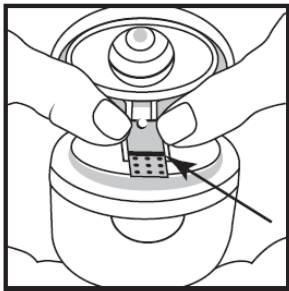
- Dva aluminijasta lističa (4).
- Dva pretisna omota (5), enega s salmeterolom in enega s flutikazonpropionatom.
- Luknjo (6).

UPORABA INHALATORJA ELPENHALER

A. Priprava pripomočka



Odprite predalček s pritiskom, kot je prikazano na sliki, iz njega vzemite trak in nato predalček spet zaprite.

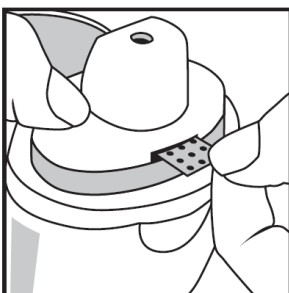


Ustnik povsem odkrijte z rahlim pritiskom na črtasto površino. Ustnik odklenite in potisnite nazaj, da odkrijete podporno površino za zdravilo.

Dvojni pretisni trak držite s sijajno površino navzgor, da vidite modro črto, kot prikazuje puščica na sliki. Označena površina traku mora biti obrnjena navzdol.

Luknjo traku položite na pritrdilno mesto podporne površine za zdravilo. Z rahlim pritiskom zagotovite, da je trak dobro pritrjen na pritrtilnem mestu.

Dva pretisna omota traku se prilegata v dve vdolbini podporne površine za zdravilo, vodili pa bosta trak držali v pravilnem položaju.



Zaprte ustnik in vodoravno povlecite proč vtisnjen štrleči konec traku, ki ga je treba odstraniti. Sedaj je odmerek pripravljen za inhaliranje.

B. Inhaliranje odmerka

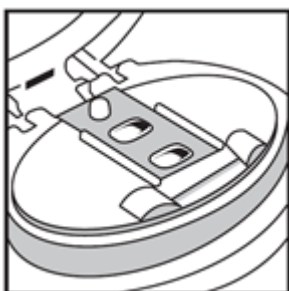
Pripomoček držite proč od ust. Do konca izdihnite. Bodite previdni in ne izdihnite v ustnik pripomočka. Inhalator Elpenhaler približajte ustom in ustnice tesno sklenite okoli ustnika.



Počasi in globoko dihajte skozi usta (ne skozi nos), da napolnite pljuča.

Dih držite približno 5 sekund ali dokler ga brez težav lahko in hkrati odstranite pripomoček od ust.

Izdihnite in normalno zadihajte.



Odprite ustnik. Opazili boste, da ste ves prašek inhalirali in da sta pretisna omota traku prazna.

Prazen trak odstranite in nadaljujte na korak C.

C. Čiščenje pripomočka

Po vsaki uporabi ustnik in podporno površino za zdravilo obrišite s suho krpo ali s suho papirnato brisačo. Za čiščenje pripomočka ne uporabljajte vode.
Zaprte ustnik in njegovo zaporko.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ELPEN Pharmaceutical Co.Inc
95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica
Grčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Flamerio 50 mikrogramov/250 mikrogramov na odmerek: H/12/00614/001
Flamerio 50 mikrogramov/500 mikrogramov na odmerek: H/12/00614/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14. 11. 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 7. 5. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 3. 2019