

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Salmeterol/flutikazon Genetic 25 mikrogramov/125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena odmerjena količina (iz ventila) vsebuje:
25 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 125 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz inhalatorja) 23 mikrogramov salmeterola in 115 mikrogramov flutikazonpropionata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom
vsebnik vsebuje belo homogeno suspenzijo
vsebnik je nameščen v plastičnem ohišju z razpršilno odprtino ter škrlatnim pokrovčkom

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Če je uporaba kombiniranega zdravila (kombinacije dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 in inhalacijskega kortikosteroida) primerna, je zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic indicirano za redno zdravljenje astme pri:

- bolnikih, katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in občasno uporabo (po potrebi) kratkodelujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 niso zadostno nadzorovani, ali
- bolnikih, katerih simptomi astme so že zadostno nadzorovani z uporabo obeh, inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pot uporabe: za inhaliranje.

Bolnikom je treba pojasniti, da bo optimalna korist zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic dosežena le, če ga bodo uporabljali vsakodnevno, tudi takrat, ko nimajo simptomov bolezni.

Bolniki morajo biti pod rednim zdravniškim nadzorom, da bi tako jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic, ki ga uporabljajo, ostala optimalna ves čas zdravljenja. Jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic lahko spremeni le zdravnik. **Odmerek je treba postopno zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost simptomov bolezni. Če se nadzorovanost simptomov vzdržuje z uporabo najmanjše jakosti kombinacije dvakrat na dan, se lahko v naslednji fazi zdravljenja poskusi z uporabo inhalacijskega kortikosteroida samega.** Bolnikom, ki

potrebujejo zdravljenje z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta-2, se alternativno lahko predpiše uporaba zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic enkrat na dan, če zdravnik meni, da bo s takšno uporabo nadzorovanost bolezni ostala zadovoljiva. V primeru uporabe zdravila enkrat na dan mora bolnik, ki ima simptome predvsem ponoči, uporabiti odmerek zdravila zvečer, bolnik, ki ima simptome predvsem podnevi, pa mora odmerek zdravila uporabiti zjutraj.

Bolnikom je treba predpisati jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic, ki vsebuje odmerek flutikazonpropionata, primeren resnosti bolezni. Opomba: zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic 25 mikrogramov/50 mikrogramov/vpih ni primerno za uporabo pri odraslih in otrocih s hudo astmo. Če posamezen bolnik potrebuje zdravljenje z odmerkom, ki je izven priporočenega režima odmerjanja, mu je treba predpisati primeren odmerek agonista adrenergičnih receptorjev beta in/ali kortikosteroida.

Priporočeni odmerki

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši

- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 125 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Pri odraslih ali mladostnikih z zmerno persistentno astmo (bolniki z vsakodnevnimi simptomi, vsakodnevno uporabo olajševalca in zmernim do hudim zmanjšanjem pretoka zraka), pri katerih je nujno treba doseči hitro nadzorovanost astme, se lahko razmisli o kratkotrajni poskusni uporabi zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic kot začetnega vzdrževalnega zdravljenja. V takšnih primerih je priporočeni začetni odmerek dve inhalaciji 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan. Ko je dosežena nadzorovanost astme, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in presoditi o primernosti zmanjšanja odmerka in zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Bolniki, pri katerih se odmerek zmanjša ali uvede zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom samim, morajo biti pod rednim zdravniškim nadzorom.

V primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev teže 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 Salmeterol/flutikazon Genetic ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme. Jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic 25/50 mikrogramov ni primerna za odrasle in otroke s hudo astmo. Pri bolnikih s hudo astmo je pred uvedbo katerekoli fiksne kombinacije priporočljivo določiti ustrezni odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

Pediatrična populacija:

Otroci, stari 4 leta in več:

- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Največji dovoljeni odmerek flutikazonpropionata, ki ga lahko otroci prejmejo z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic, je 100 mikrogramov dvakrat na dan.

Podatki o uporabi zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic inhalator pri otrocih, mlajših od 4 let, niso na voljo.

Pri bolnikih, ki imajo ali bi lahko imeli težave pri usklajevanju sprožitve inhalatorja in vdih (npr. otroci < 12 let), se priporoča uporaba nastavka AeroChamber Plus® z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic. Z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic se sme uporabljati samo nastavek AeroChamber Plus®. Z zdravilom Salmeterol/flutikazon

Genetic se ne smejo uporabljati drugi nastavki, prav tako pa bolniki ne bi smeli zamenjati enega nastavka z drugim.

Klinična študija je pokazala, da je bila pri pediatričnih bolnikih, ki so uporabljali nastavek, dosežena podobna izpostavljenost kot pri odraslih, ki niso uporabljali nastavka, in pediatričnih bolnikih, ki so uporabljali prašek za inhaliranje flutikazon/salmeterol (Diskus). To potrjuje, da podaljški kompenzirajo slabo tehniko vdihavanja (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom je treba svetovati glede pravilne uporabe inhalatorja in nastavka ter skrbi zanj, njihovo tehniko pa je treba preveriti, da se zagotovi optimalna dostava inhaliranega zdravila v pljuča. **Bolniki morajo uporabljati priporočeni nastavek AeroChamber Plus®, saj lahko zamenjava z drugim nastavkom povzroči spremembe odmerka, ki se dobavi v pljuča (glejte poglavje 4.4).**

Po uvedbi podaljška ali njegovi zamenjavi morate odmerek vedno ponovno prilagoditi do najmanjšega učinkovitega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Podatki o uporabi zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

Navodila za uporabo inhalatorja

Bolnike je treba natančno poučiti o pravilni uporabi inhalatorja (glejte navodilo za uporabo).

Med inhalacijo mora bolnik po možnosti sedeti ali stati. Pršilnik je namenjen za uporabo v pokončnem položaju.

Preizkus inhalatorja:

Pred prvo uporabo inhalatorja naj bolniki preizkusijo, če deluje. Bolniki naj odstranijo pokrovček ustnika tako, da pokrovček nežno stisnejo ob straneh, inhalator držijo med prsti in palcem, palec pa naj bo na dnu pod ustnikom. Da se prepričajo o njegovem delovanju, naj bolniki inhalator dobro pretresejo, usmerijo ustnik stran od sebe in čvrsto pritisnejo na inhalator, da se sproži odmerek v zrak. Te korake je treba ponoviti dvakrat in inhalator pretresti, preden v zrak izpustite drugi vpih. V zrak morate izpustiti dva vpiha, preden uporabite inhalator.

Če se inhalator ne uporablja teden dni ali več ali če postane zelo mrzel (pod 0 °C), je treba sneti pokrovček ustnika, bolniki naj dobro pretresejo inhalator in sprožijo dva vpiha v zrak.

Uporaba inhalatorja:

1. Bolniki naj z rahlim stiskom ob straneh snamejo pokrovček ustnika.
2. Preverijo naj, če sta notranjost in zunanost inhalatorja, vključno z ustnikom, čisti in brez prostih delcev.
3. Inhalator naj dobro pretresejo, da odstranijo morebitne proste delce in je vsebina inhalatorja enakomerno premešana.
4. Bolniki naj držijo inhalator v pokončnem položaju med prsti in palcem, palec pa naj bo na dnu pod ustnikom.
5. Izdihnejo naj, kolikor je mogoče in nato vstavijo ustnik med zobe in ga zaobjamejo z ustnicami. Bolnike je treba podučiti, naj ne ugriznejo v ustnik.

6. V trenutku, ko začnejo vdihovati skozi usta, naj s kazalcem močno pritisnejo na zgornji del inhalatorja, da sprostí zdravilo. Obenem naj nadaljujejo z enakomernim in globokim dihanjem.

7. Medtem ko zadržujejo dih, naj vzamejo inhalator iz ust in odmaknejo prst z zgornjega dela inhalatorja. Zadržujejo naj dih, dokler morejo.

8. Za naslednji odmerek zdravila naj držijo inhalator v pokončnem položaju, počakajo približno pol minute in ponovijo postopke, opisane pod zaporednimi števkami od 3 do 7.

9. Po uporabi naj ustnik vedno takoj zaščitijo s pokrovčkom tako, da močno pritisnejo in namestijo pokrovček v ustrezen položaj. To ne zahteva posebne moči, pokrovček se mora zaskočiti v pravi položaj.

POMEMBNO

Postopke, opisane pod zaporednimi števkami 5, 6 in 7, naj bolnik izvaja počasi. Pomembno je, da začne tik pred uporabo inhalatorja dihati čim bolj počasi. Prvih nekaj inhalacij naj postopek inhalacije vadi pred ogledalom. Če opazi, da z vrha inhalatorja ali iz kotičkov ust uhaja "meglica", mora postopke, opisane od zaporedne številke 3 naprej, ponoviti.

Bolniki naj usta splaknejo z vodo in izpljunejo in/ali umijejo zobe po vsakem odmerku zdravila, da bi zmanjšali tveganje za orofaringealno kandidiazo in hripavost.

Čiščenje (podrobno opisano tudi v navodilu za uporabo):

Bolnik naj pršilnik očisti vsaj enkrat tedensko.

1. Odstrani naj pokrovček ustnika.

2. Kovinskega vsebnika naj ne odstrani iz plastičnega ohišja.

3. S suho krpo ali robčkom obrišite notranjost in zunanost ustnika ter plastičnega ohišja.

4. Ponovno namestite pokrovček ustnika. To ne zahteva posebne moči, pokrovček se mora zaskočiti v pravilnem položaju.

INHALATORJA NE UMIVAJTE IN NJEGOVIH DELOV NA POTAPLJAJTE V VODO.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi (alergični) na katero koli učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme. V takšnih primerih morajo bolniki uporabiti kratkodelujoči bronhodilatator s hitrim začetkom delovanja. Bolnike je treba poučiti, da morajo imeti svoje zdravilo za lajšanje akutnih astmatičnih napadov (akutnih poslabšanj astme) vedno na razpolago.

Zdravljenja z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic se ne sme uvesti med akutnim poslabšanjem astme oziroma če bolezen pomembno in hitro napreduje.

Med zdravljenjem z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic se lahko pojavijo resni neželeni učinki, povezani z astmo, in poslabšanja astme. Bolnikom je treba pojasniti, da

naj v takšnih primerih nadaljujejo z uporabo zdravila, vendar pa naj poiščejo zdravniško pomoč, če simptomi astme ostanejo nenadzorovani ali se po začetku uporabe zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic poslabšajo.

Povečana potreba po uporabi zdravil za lajšanje simptomov astme (kratkodelujočih bronhodilatatorjev) ali zmanjšan odgovor na zdravilo za lajšanje simptomov kaže na slabšo nadzorovanost astme. Takšni bolniki potrebujejo ustrezno zdravniško obravnavo.

Nenadno in progresivno poslabšanje nadzorovanosti astme je lahko smrtno nevarno. Takšni bolniki potrebujejo urgentno zdravniško oskrbo. Morda bo potrebno zdravljenje z večjim odmerkom kortikosteroida.

Ko je dosežena nadzorovanost simptomov astme, je treba presoditi o primernosti postopnega zmanjšanja odmerka zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic. Pomembno je, da so bolniki po zmanjšanju odmerka pod rednim zdravniškim nadzorom. Uporablja naj se najnižji še učinkoviti odmerek zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z astmo se zaradi nevarnosti poslabšanj zdravljenje z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic ne sme prekiniti nenadoma. Odmerek zdravila je treba zmanjševati postopoma, pod zdravniškim nadzorom.

Tako kot vsa inhalacijska zdravila, ki vsebujejo glukokortikosteroide, je treba tudi salmeterol/flutikazonpropionat uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo in glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihalnih poti. Uvesti je potrebno ustrezno zdravljenje, če je to indicirano.

Salmeterol/flutikazonpropionat lahko pri velikih terapevtskih odmerkih v redkih primerih povzroči aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter blago prehodno zmanjšanje serumskega kalija. Salmeterol/flutikazonpropionat je treba zato uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hudo kardiovaskularno bolezen ali motnje srčnega ritma, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, tirotoksikozo, nezdravljeno hipokaliemijo ali pri bolnikih s predispozicijo za nizke vrednosti serumskega kalija.

Zelo redko so poročali o povečanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega dihanja in zasoplosti takoj po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odziva na hitro delujoče bronhodilatatorje in ga je treba zdraviti takoj. Uporabo zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic je treba nemudoma opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti beta 2 receptorjev, kot so tremor, palpitacije in glavobol, vendar so bili prehodni in so se zmanjšali z rednim zdravljenjem.

Sistemske učinke se lahko pojavijo pri zdravljenju s katerim koli inhalacijskim glukokortikosteroidom, še posebej v primeru velikih odmerkov, predpisanih za daljše obdobje. Verjetnost pojava sistemskih učinkov pa je vendarle veliko manjša kot pri zdravljenju s peroralnimi glukokortikosteroidi. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zmanjšanje mineralne kostne gostote, katarakto in glavkom. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih) (glejte podnaslov *Pediatrična populacija* pod informacijami o sistemskih učinkih inhalacijskih glukokortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih). **Pomembno je torej, da so bolniki**

pod rednim zdravniškim nadzorom in da se odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost bolezni.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z visokimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko posledično povzroči supresijo nadledvične žleze in akutno adrenalno krizo. Zelo redko so poročali tudi o primerih pojava supresije nadledvične žleze in akutne adrenalne krize pri bolnikih, ki so se zdravili s flutikazonpropionatom v odmerkih od 500 do manj kot 1.000 mikrogramov. Okoliščine, v katerih lahko pride do pojava akutne adrenalne krize, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršno koli nenadno zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni in lahko vključujejo anoreksijo, abdominalno bolečino, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzeo, bruhanje, hipotenzijo, zmanjšano stopnjo zavesti, hipoglikemijo in epileptične napade. Med obdobjem stresa ali načrtovanega kirurškega posega bo morda potrebno dodatno zdravljenje s sistemskimi glukokortikosteroidi.

Sistemska absorpcija salmeterola in flutikazonpropionata poteka pretežno preko pljuč. Ker lahko uporaba podaljška skupaj z odmernim inhalatorjem poveča vnos zdravila v pljuča, se je treba zavedati, da lahko to potencialno vodi do povečanega tveganja za sistemske neželene učinke.

Zaradi koristi zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom se zmanjša potreba po zdravljenju s peroralnimi kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s peroralnimi kortikosteroidi, pa lahko tveganje za okvarjeno adrenalno rezervo traja še znaten čas. Zato je treba te bolnike zdraviti še posebej previdno in redno nadzorovati delovanje skorje nadledvične žleze. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikosteroidov. Takšno možnost rezidualne okvare je potrebno vedno upoštevati pri urgentnih in načrtovanih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres. Morda bo potrebno ustrezno glukokortikosteroidno zdravljenje. Pred načrtovanimi posegi bo o obsegu okvare nadledvične žleze morda potrebno pridobiti mnenje ustreznega specialista.

Ritonavir lahko znatno poveča koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Sočasni uporabi se je torej potrebno izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih glukokortikosteroidnih neželenih učinkov. Večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov obstaja tudi pri uporabi flutikazonpropionata v kombinaciji z drugimi močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5).

O okužbah spodnjih dihal (zlasti pljučnici in bronhitisu) so pogosteje poročali v 3-letni študiji pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki so prejeli fiksno kombinacijo salmeterola in flutikazonpropionata v obliki praška za inhaliranje preko pripomočkov Diskus®/Accuhaler® v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.8). V 3-letni KOPB študiji so imeli starejši bolniki, bolniki z nižjim indeksom telesne mase ($< 25 \text{ kg/m}^2$) in bolniki z zelo hudo boleznijo ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ pričakovane) največje tveganje za razvoj pljučnice, ne glede na zdravljenje. Zdravniki morajo ostati pozorni na možen razvoj pljučnice in drugih okužb spodnjih dihal pri bolnikih s KOPB, saj se klinične lastnosti takih okužb in zapleti pogosto prekrivajo. Če je bolnik s hudo KOPB prebolel pljučnico, je treba zdravljenje z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic ponovno ovrednotiti. Varnost in učinkovitost zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic nista bili potrjeni pri bolnikih s KOPB, zato zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic ni indicirano za uporabo pri zdravljenju bolnikov s KOPB.

Sočasna uporaba sistema ketokonazola bistveno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih učinkov (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi

zaviralci CYP3A4 se je zato treba izogibati, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje 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

Tveganje sistemskih učinkov je lahko še zlasti veliko pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ki prejemajo visoke odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1.000 mikrogramov/dan). Sistemski učinki se lahko pojavijo, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Med možnimi sistemskimi neželenimi učinki so Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, akutna adrenalna kriza in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo. Premisliti je treba o napotitvi otroka ali mladostnika k pediatričnemu pulmologu.

Otrokom je med dolgotrajnim zdravljenjem z inhalacijskimi glukokortikosteroidi priporočljivo redno nadzirati telesno višino. **Odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida je treba zmanjšati na najmanjši odmerek, ki še učinkovito nadzoruje simptome astme.**

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zmanjšajo ali izničijo učinek salmeterola. Pri bolnikih z astmo se je treba izogibati uporabi tako neselektivnih kot selektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, razen v primerih, ko je njihova uporaba utemeljena in nujno potrebna. Možna je resna hipokaliemija, ki je posledica terapije z beta-2 agonistom. Posebna previdnost se svetuje pri akutni hudi astmi, saj se učinek lahko poveča ob sočasnem zdravljenju s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki.

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

Flutikazonpropionat

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene nizke koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in visokega sistema očistka s citokromom P450 3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije s flutikazonpropionatom so zato malo verjetne.

Pri zdravih osebah, ki so v študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili prejemale flutikazonpropionat intranazalno, so ugotovili, da so se zaradi ritonavirja (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan plazemske koncentracije flutikazonpropionata povečale za več stokrat, serumske koncentracije kortizola pa posledično znatno zmanjšale. Za inhalacijski flutikazonpropionat podatki sicer niso na voljo, vendar pa lahko pričakujemo znatno povečane vrednosti flutikazonpropionata v plazmi. Poročali so o primerih Cushingovega sindroma in supresije nadledvične žleze. Tej kombinaciji se je torej potrebno izogibati, razen v

primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad povečanim tveganjem za pojav sistemskih glukokortikoidnih neželenih učinkov.

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.

Salmeterol

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna 7-dnevna uporaba ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v inhalaciji dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih bistveno povečala 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. podaljšanja intervala QTc in palpitacij) v primerjavi z zdravljenjem samo s salmeterolom ali samo s ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčno frekvenco in koncentracijo glukoze ali kalija v krvi ni bilo. Sočasna uporaba s ketokonazolom ni podaljšala razpolovnega časa izločanja salmeterola in tudi ni povečala kopičenja salmeterola po večkratnem odmerjanju.

Sočasni uporabi ketokonazola se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno večje tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Verjetno obstaja podobno tveganje medsebojnega delovanja z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirjem).

Zmerni zaviralci CYP3A4

Sočasna 6-dnevna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v inhalaciji dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih malenkostno, statistično nepomembno povečala izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje C_{max} in 1,2-kratno povečanje AUC). Med sočasno uporabo z eritromicinom ni bilo nobenih resnih neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov pri človeku ni, študije na živalih pa niso pokazale vplivov salmeterola ali flutikazonpropionata na plodnost.

Nosečnost

Večje število podatkov v zvezi z uporabi 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).

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic se sme nosečnicam predpisati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Nosečnicam se sme predpisati le najmanjši še učinkovit odmerek flutikazonpropionata, ki še zagotavlja zadovoljivo nadzorovanost astme.

Dojenje

Ni znano, ali se salmeterol, flutikazonpropionat ali njuni presnovki izločajo v mleku doječih mater.

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

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, zato lahko pričakujemo vrsto in resnost neželenih reakcij, ki so povezane z vsako posamezno učinkovino. Zaradi sočasne uporabe obeh zdravilnih učinkovin se dodatni neželeni učinki niso pojavili.

Neželeni učinki, ki so bili povezani z uporabo salmeterola/flutikazonpropionata, so navedeni v nadaljevanju glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($1/100$ do $1/10$), občasni ($1/1.000$ do $1/100$), redki ($1/10.000$ do $1/1.000$), ter neznan pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz podatkov kliničnih preskušanj. Pogostnost pri placebo ni bila upoštevana.

Organski sistem	neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza ustne votline in žrela pljučnica bronhitis orofaringealna kandidoza	pogosti pogosti ^{1,3} pogosti ^{1,3} redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije z naslednjimi manifestacijami: preobčutljivostne kožne reakcije angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem) respiratorni simptomi (dispneja) respiratorni simptomi (bronhospazem) anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	občasni redki občasni redki redki
Bolezni endokrinega sistema	cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti	redki ⁴
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija hiperglikemija	pogosti ³ občasni ⁴
Psihiatrične motnje	anksioznost motnje spanja	občasni občasni

	vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih) depresija, agresivnost (pretežno pri otrocih)	redki neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol tremor	zelo pogosti ¹ občasni
Očesne bolezni	katarakta glavkom zamegljen vid	občasni redki ⁴ neznana pogostnost ⁴
Srčne bolezni	palpitacije tahikardija srčne aritmije (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami) atrijska fibrilacija angina pektoris	občasni občasni redki občasni občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis draženje žrela hripavost/disfonijasi sinusitis paradokсни bronhospazem	zelo pogosti ^{2,3} pogosti pogosti pogosti ^{1,3} redki ⁴
Bolezni kože in podkožja	kontuzije	pogosti ^{1,3}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči zlomi kosti zaradi poškodb artralgijska mialgija	pogosti pogosti ^{1,3} pogosti pogosti

1. pogosta poročila pri placebu
2. zelo pogosta poročila pri placebu
3. poročila v 3 letih v študiji pri bolnikih s KOPB
4. glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, kot so tremor, palpitacije in glavobol. Običajno so bili prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega dihanja in zasoplosti takoj po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoče bronhodilatatorje in ga je treba zdraviti takoj. Uporabo zdravila Salmeterol/flutikazon Genetic je treba nemudoma opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Zaradi flutikazonpropionata se lahko pri posameznih bolnikih pojavi hripavost in kandidoza (soor) ustne votline in žrela. Oboje, hripavost in pojavnost kandidoze ustne votline in žrela, se lahko ublaži z izpiranjem ustne votline z vodo in/ali umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatska kandidoza se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic, zdravi s topikalnimi protiglivičnimi zdravili.

Pediatrična populacija

Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze in zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih se lahko pojavijo anksioznost, motnje spanja in vedenjske spremembe vključno s hiperaktivnostjo ter 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 primerih prevelikega odmerjanja salmeterol/flutikazonpropionata med kliničnimi preskušanji ni, vendar pa so v nadaljevanju podani podatki o prevelikem odmerjanju posamezne učinkovine.

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, povišanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če se mora zdravljenje z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista adrenergičnih receptorjev beta, bo morda potrebno zagotoviti ustrezno nadomestno zdravljenje s kortikosteroidom. Lahko se pojavi tudi hipokaliemija, zato je treba nadzirati raven kalija v serumu. Morda bo potrebno nadomeščanje kalija.

Akutno: Akutna uporaba inhalacijskega flutikazonpropionata v odmerkih, ki so večji od priporočenih, lahko povzroči začasno supresijo nadledvične žleze. Nujni ukrepi zaradi tega niso potrebni, saj se delovanje nadledvične žleze v nekaj dneh povrne, kar se lahko ugotovi z merjenjem koncentracije kortizola v plazmi.

Kronično preveliko odmerjanje inhalacijskega flutikazonpropionata: Potreben je nadzor adrenalne rezerve. Morda bo potrebno zdravljenje s sistemskim glukokortikosteroidom. Ko je bolnik stabilen, je treba nadaljevati zdravljenje z inhalacijskim glukokortikosteroidom v priporočenem odmerku (glejte poglavje 4.4).

V primeru akutnega in kroničnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata se mora zdravljenje z zdravilom Salmeterol/flutikazon Genetic nadaljevati z odmerki, ki zadoščajo za nadzorovanje 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 in farmakodinamični učinki

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Genetic vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različen mehanizem delovanja.

V nadaljevanju je predstavljen mehanizem delovanja vsake posamezne učinkovine.

Salmeterol:

Salmeterol je dolgodelujoči (12 ur) selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 z dolgo stransko verigo, ki se veže na zunanji segment receptorja.

Salmeterol povzroča dolgotrajnejšo bronhodilatacijo (najmanj 12-urno) kot se jo doseže s priporočenimi odmerki običajnih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2.

Flutikazonpropionat:

Inhalacijski flutikazonpropionat ima pri priporočenih odmerkih v pljučih močan glukokortikoidni protivnetni učinek, s posledično ublažitvijo simptomov in zmanjšanjem števila poslabšanj astme. Njegovi neželeni učinki so v primerjavi s sistemsko uporabo glukokortikosteroidov redkejši.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja salmeterola/flutikazonpropionata pri zdravljenju astme

V dvanajstmesečni študiji GOAL za učinkovit nadzor simptomov astme (GOAL- *Gaining Optimal Asthma Control*), v katero je bilo vključenih 3.416 odraslih in mladostnikov s persistentno astmo, so varnost in učinkovitost salmeterola/flutikazonpropionata primerjali z uporabo inhalacijskega glukokortikosteroida (flutikazonpropionat) samega, da bi tako ugotovili dosegljivost ciljev zdravljenja 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 s salmeterolom/flutikazonpropionatom dosežen nadzor astme pri večjem številu bolnikov, kot pa pri zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom samim, poleg tega je bil nadzor dosežen pri nižjem odmerku kortikosteroida.

S salmeterolom/flutikazonpropionatom 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/flutikazonpropionatom oziroma po 37 dneh zdravljenja 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/flutikazonpropionatom oziroma po 23 dneh zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom.

Povzetek rezultatov študije:

Odstotek bolnikov, pri katerih je bil dosežen dober nadzor* (DN) oziroma popoln nadzor** (PN) astme po 12 mesecih				
Zdravljenje pred vključitvijo v študijo	salmeterol/ flutikazonpropionat		flutikazonpropionat	
	DN	PN	DN	PN
Brez inhalacijskega kortikosteroida (le kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nizki odmerek inhalacijskega kortikosteroida (≤ 500 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
Srednji odmerek inhalacijskega kortikosteroida (> 500- 1.000 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %

Skupni rezultati po vseh 3 stopnjah zdravljenja	71 %	41 %	59 %	28 %
--	------	------	------	------

*Dober nadzor (DN) astme: ≤ 2 dni z oceno simptomov nad 1 (ocena simptomov 1 je opredeljena kot "eno kratkotrajno obdobje simptomov v teku dneva"), uporaba kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta na ≤ 2 dni in ≤ 4 -krat/teden, ≥ 80 % predvidenega jutranjega največjega ekspiracijskega pretoka, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi terjali spremembo zdravljenja.

**Popoln nadzor (PN) astme: brez simptomov, brez uporabe kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ≥ 80 % predvidenega jutranjega največjega ekspiracijskega pretoka, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi terjali spremembo zdravljenja.

Rezultati te študije kažejo, da se pri bolnikih z zmerno persistentno astmo, pri katerih je treba hitro doseči nadzorovanost astme, za začetno vzdrževalno zdravljenje lahko uporabi salmeterol/flutikazonpropionat v odmerku 50/100 mikrogramov 2 vpiha dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Dvojno slepa, randomizirana študija vzporednih skupin, izvedena pri 318 bolnikih s persistentno astmo, starih ≥ 18 let, je ovrednotila varnost in prenašanje uporabe dvojnega odmerka salmeterola/flutikazonpropionata dvakrat na dan v trajanju dveh tednov. Študija je pokazala, da se je pri podvojitvi odmerka posamezne jakosti salmeterola/flutikazonpropionata v času do 14 dni nekoliko povečala pojavnost z agonisti adrenergičnih receptorjev beta povezanih neželenih učinkov (tremor; 1 bolnik [1 %] vs 0, palpitanje; 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], mišični krči; 6 [(3 %] vs 1 [< 1 %]), pojavnost z inhalacijskimi glukokortikosteroidi povezanih neželenih učinkov (npr. oralna kandidoza; 6 [6 %] vs 16 [8 %], hripavost 2 [2 %] vs 4 [2 %]) pa je ostala podobna kot pri uporabi ene inhalacije dvakrat na dan. Pri odločanju za podvojitev odmerka salmeterola/flutikazonpropionata pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkotrajno zdravljenje (do 14 dni) z inhalacijskim glukokortikosteroidom, mora zdravnik upoštevati možnost nekoliko večje pojavnosti z agonisti adrenergičnih receptorjev beta povezanih neželenih učinkov.

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, ki je ocenila varnost salmeterola v primerjavi s placebom, dodanim terapiji odraslih in mladostnikov. Čeprav ni bilo pomembnih razlik med primarnim opazovanim dogodkom, ki je kombinirano število z respiratornimi zapleti povezanih smrtnih izidov in z respiratornimi zapleti povezanih življenjsko ogrožajočih dogodkov, je študija pokazala pomembno povečanje z astmo povezanih smrtnih izidov pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol (13 smrtnih primerov pri 13.176 bolnikih, zdravljenih s salmeterolom, v primerjavi s 3 smrtnimi primeri pri 13.179 bolnikih, zdravljenih s placebom). Študija ni bila oblikovana za ocenjevanje učinka sočasne uporabe inhalacijskih kortikosteroidov in samo 47 % preiskovancev je ob izhodišču poročalo o uporabi inhalacijskih kortikosteroidov.

Varnost in učinkovitost salmeterola-FP (flutikazonpropionat) v primerjavi s samim flutikazonpropionatom pri zdravljenju astme

Opravljeni sta bili dve multicentrični 26-tedenski študiji, ki sta primerjali varnost in učinkovitost salmeterola-FP in samega flutikazonpropionata, 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 beta terapiji z inhalacijskimi kortikosteroidi (salmeterol-FP) enakovredno samo inhalacijskemu kortikosteroidu (flutikazonpropionat) 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 beta (salmeterol-FP) superiorna terapiji samo z inhalacijskimi kortikosteroidi (flutikazonpropionat) 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 opazovani dogodek je bila dosežena enakovrednost 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 opazovani dogodek (z astmo povezana hospitalizacija, endotrahealna intubacija ali smrtni izid)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Razmerje tveganja salmeterol-flutikazonpropionat/flutikazonpropionat (95-odstotni interval zaupanja)	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	0

^a Če je bil zgornji ocenjeni 95-odstotni interval zaupanja za relativno tveganje manjši od 2,0, je bila ugotovljena enakovrednost.

^b Če je bil zgornji ocenjeni 95-odstotni interval zaupanja za relativno tveganje manjši od 2.675, je bila ugotovljena enakovrednost.

Za sekundarni opazovani dogodek 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, pri 158 otrocih, starih 6 do 16 let s simptomatsko astmo, je bila kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata enako učinkovita kot podvojeni odmerek flutikazonpropionata glede nadzora simptomov in delovanja pljuč. Ta študija ni bila zasnovana z namenom raziskave učinka na poslabšanja.

V preskušanju, ki je vključevalo otroke, stare 4 do 11 let (n = 428), so zdravilo prašek za inhaliranje salmeterol/flutikazonpropionat (Diskus) (50/100 mikrogramov, en vpih dvakrat dnevno) primerjali z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat inhalator z odmernim ventilom (MDI - *metered-dose inhaler*) (25/50 mikrogramov, dva vpiha dvakrat dnevno) v 12-tedenskem obdobju zdravljenja. Standardna srednja sprememba od izhodiščne vrednosti srednjega največjega jutranjega pretoka zraka pri izdihu po 12 tednih je bila 37,7 l/min v skupini z zdravilom Diskus in 38,6 l/min v skupini z zdravilom MDI. Izboljšanja v lažšanju simptomov ter dnevih in nočeh brez simptomov so bila vidna v obeh skupinah.

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 prirojenih razvojnih nepravilnosti; 1612 (30 %) je bilo izpostavljenih FP ali salmeterolu-FP, od tega je bilo ugotovljenih 42 diagnosticiranih prirojenih razvojnih nepravilnosti. Prilagojeno razmerje obetov za prirojene razvojne nepravilnosti, diagnosticirane do 1 leta, je bilo 1,1 (95-odstotni interval zaupanja: 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-odstotni interval zaupanja: 0,7–2,0) za ženske z znatno do hudo astmo. Ni bila ugotovljena razlika glede tveganja prirojenih razvojnih nepravilnosti po izpostavljenosti samo FP v primerjavi s salmeterolom-FP v prvem trimesečju. Absolutno tveganje 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 na 100 nosečnosti).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Če so salmeterol in flutikazonpropionat dajali sočasno v kombinaciji v obliki inhalacije, so bile farmakokinetične lastnosti obeh učinkovin enake kot pri dajanju vsake učinkovine posebej. Za farmakokinetične namene lahko torej vsako zdravilno učinkovino obravnavamo ločeno.

Salmeterol:

Salmeterol učinkuje lokalno v pljučih, zato njegove plazemske koncentracije ne izražajo terapevtskega učinka. O farmakokinetičnih lastnostih salmeterola je na voljo le malo podatkov, saj je, zaradi zelo majhnih plazemskih koncentracij (približno 200 pikogramov/ml ali manj), določanje količine zdravila v plazmi po inhalaciji terapevtskih odmerkov tehnično oteženo.

Flutikazonpropionat:

Pri zdravih osebah se absolutna biološka uporabnost inhalacijskega flutikazonpropionata po enkratnem odmerku giblje približno od 5 do 11 % vnesenega odmerka, odvisno od uporabljenega pripomočka za inhalacijo. Pri bolnikih z astmo so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti inhalacijskemu flutikazonpropionatu.

Flutikazonpropionat se sistemsko absorbira pretežno preko pljuč. Na začetku je absorpcija hitra, nato pa podaljšana. Preostanek inhaliranega odmerka lahko bolnik pogoltne, vendar pa to zaradi majhne vodotopnosti in predsistemske presnove (posledično je peroralna razpoložljivost manjša od 1 %) le malenkostno vpliva na sistemsko izpostavljenost. Sistemska izpostavljenost se povečuje linearno s povečevanjem inhalacijskega odmerka.

Za razporeditev flutikazonpropionata je značilen velik plazemski očistek (1.150 ml/min), velik volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 300 litrov) in približno 8-urni končni razpolovni čas.

Vezava na plazemske proteine je 91 %.

Iz sistemske cirkulacije se flutikazonpropionat hitro očisti, predvsem s presnovo do neaktivnih presnovkov karboksilne kisline, pri čemer je udeležen encim CYP3A4 citokroma P450. V blatu so prisotni tudi drugi nedoločeni presnovki.

Ledvični očistek flutikazonpropionata je neznatn. Z urinom se izloči manj kot 5 % odmerka, predvsem v obliki presnovkov. Pretežni del odmerka se izloči z blatom v obliki presnovkov ali v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Pri 31 otrocih z blago astmo, starih od 4 do 11 let, so ocenjevali vpliv 21-dnevnega zdravljenja z inhalacijskim zdravilom s salmeterolom/flutikazonpropionatom MDI 25/50 mikrogramov (2 vpiha dvakrat na dan s podaljškom ali brez) ali z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat inhalator za suhe praške (DPI – *dry powder inhaler* (Diskus)) 50/100 mikrogramov (1 vdih dvakrat na dan). Sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu z inhalacijskim zdravilom s salmeterolom/flutikazonpropionatom s podaljškom (107 pg hr/ml [95 % interval zaupanja (IZ): 45,7, 252,2]) je bila podobna kot z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat Diskus® (138 pg hr/ml [95 % IZ: 69,3, 273,2]), z inhalacijskim zdravilom s salmeterolom/flutikazonpropionatom brez podaljška pa je bila manjša (24 pg hr/ml [95 % IZ: 9,6, 60,2]). Sistemska izpostavljenost salmeterolu je bila v vseh treh primerih podobna: z inhalacijskim zdravilom s salmeterolom/flutikazonpropionatom brez podaljška 126 pg hr/ml (95 % IZ: 70, 225), z inhalacijskim zdravilom s salmeterolom/flutikazonpropionatom s podaljškom 103 pg hr/ml (95 % IZ: 54, 200) in z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat Diskus® 110 pg hr/ml [95 % IZ: 55, 219]).

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.

Številne živalske vrste so bile v obdobju dveh let dnevno izpostavljene zelo velikim koncentracijam hlapov (veliko večjim od tistih, katerim je izpostavljen bolnik) potisnega plina norflurana, brez CFC. Dokazano je bilo, da potisni plin norfluran, brez CFC pri omenjenih živalskih vrstah ni imel toksičnega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Potisni plin: norfluran (HFA 134a)

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.

Vsebnik vsebuje tekočino pod pritiskom. Zdravila ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C. Shranjujte zaščiteno pred direktno sončno svetlobo. Ne poškodujte in ne zažigajte vsebnika, tudi če je prazen.

Tako kot pri večini inhalacijskih zdravil v vsebnikih pod tlakom se lahko terapevtski učinek zdravila zmanjša, če je vsebnik hladen.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Suspenzija se nahaja v vsebniku pod tlakom iz aluminijeve zlitine, ki je zapečaten z merilnim ventilom. Vsebnik je nameščen v plastičnem ohišju z razpršilnim ustnikom in pokrovčkom. En vsebnik pod tlakom vsebuje 120 odmerkov.

Eno pakiranje zdravila vsebuje 1 inhalator s 120 odmerki na inhalator ali 3 inhalatorje s 120 odmerki na inhalator. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Genetic S.p.A.
Via G. Della Monica n.26,
84083 Castel San Giorgio (SA)
Italija

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

H/19/02587/002
H/19/02587/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 6. 2019
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 5. 2021