

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje  
Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/250 mikrogramov: En dostavljeni odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) vsebuje salmeterolijev ksinafoat, ki ustreza 48 mikrogramom salmeterola in 238 mikrogramov flutikazonpropionata.

To ustreza odmerjeni količini salmeterolijevega ksinafoata, ki ustreza 50 mikrogramom salmeterola in 250 mikrogramov flutikazonpropionata.

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/500 mikrogramov: En dostavljeni odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) vsebuje salmeterolijev ksinafoat, ki ustreza 48 mikrogramom salmeterola in 476 mikrogramov flutikazonpropionata.

To ustreza odmerjeni količini salmeterolijevega ksinafoata, ki ustreza 50 mikrogramom salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat 17 mg na dostavljeni odmerek

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje v odmernem inhalatorju (Easyhaler)  
bel prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Astma

Zdravilo Salflumix Easyhaler je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, če je uporaba kombiniranega zdravila (kombinacije dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 in inhalacijskega kortikosteroida) primerna pri:

- bolnikih, pri katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in občasno uporabo (po potrebi) kratkodelujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 niso zadostno nadzorovani,

ali

- bolnikih, pri katerih so simptomi astme že zadostno nadzorovani z uporabo obeh, inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2.

## **Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)**

Zdravilo Salflumix Easyhaler je indicirano za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB s  $FEV_1 < 60\%$  pričakovane normalne (pre-bronhodilatatorne) vrednosti in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo signifikantne simptome bolezni kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Bolnikom je treba pojasniti, da bo optimalna korist zdravila Salflumix Easyhaler 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 Salflumix Easyhaler, ki jo uporabljajo, ostala optimalna ves čas zdravljenja. Jakost zdravila Salflumix Easyhaler lahko spremeni le zdravnik. **Odmerek je treba postopno zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še učinkovito nadzoruje simptome bolezni.** Za odmerjanje, katerega ni mogoče doseči z zdravilom Salflumix Easyhaler (t.j. 50 mikrogramov salmeterola in 100 mikrogramov flutikazonpropionata), so na voljo druga kombinirana zdravila s fiksnimi odmerki, ki vsebujejo ti dve učinkovini.

Ko so simptomi nadzorovani z najmanjšo jakostjo kombinacije učinkovin, dano dvakrat na dan, se lahko poskusi zdravljenje samo z inhalacijskim kortikosteroidom. Bolnikom, ki potrebujejo zdravljenje z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta-2, se alternativno lahko zmanjša odmerjanje zdravila Salflumix Easyhaler na 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 pa ima simptome predvsem podnevi, pa mora odmerek zdravila uporabiti zjutraj.

Bolnikom je treba predpisati jakost zdravila Salflumix Easyhaler, ki vsebuje odmerek flutikazonpropionata, primeren resnosti bolezni. Če posamezen bolnik potrebuje zdravljenje z odmerkom, ki je izven priporočenega režima odmerjanja, mu je treba predpisati primeren odmerek agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 in/ali kortikosteroida.

#### Priporočeni odmerki:

#### **Astma**

##### Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši

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 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 Salflumix Easyhaler kot začetnega vzdrževalnega zdravljenja. V takšnih primerih je priporočeni začetni odmerek en vdih 50 mikrogramov salmeterola in 100 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan. Na trgu so na voljo zdravilu Salflumix Easyhaler podobna zdravila v navedeni jakosti, ki prav tako vsebujejo fiksno kombinacijo teh dveh učinkovin. Ko je

astma nadzorovana, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in presoditi o primernosti zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Bolnike je potrebno redno nadzorovati.

V primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev za opredelitev nadzora 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 Salflumix Easyhaler ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme. Jakost 50 mikrogramov/100 mikrogramov salmeterola/flutikazonpropionata 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*

Zdravila Salflumix Easyhaler se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

### **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 prilagajati. Podatki o uporabi zdravila Salflumix Easyhaler pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

#### Način uporabe za inhaliranje

#### *Navodila za pravilno uporabo zdravila Salflumix Easyhaler:*

Inhalator se aktivira pri vdihu, kar pomeni, da ob bolnikovem vdihu skozi ustnik vdihani zrak odnese učinkovini v dihalne poti.

Opomba: Bolnika je treba opozoriti, da:

- mora natančno prebrati navodilo za uporabo zdravila, ki je priloženo v vsakem pakiranju zdravila Salflumix Easyhaler.
- mora inhalator držati pokonci, med kazalcem in palcem.
- mora pred uporabo inhalator 3- do 5-krat temeljito pretresti.
- mora inhalator pred uporabo sprožiti (klikniti).
- mora močno in globoko vdihniti skozi ustnik, da bo v pljuča zagotovo prišel optimalni odmerek.
- mora vsaj 5 sekund po vdihu zadržati sapo.
- ne sme nikoli izdihniti skozi ustnik, saj to zmanjša dostavljeni odmerek. Če se to zgodi, mora bolnik potrpati ustnik ob mizo ali dlan in s tem odstraniti prašek ter ponoviti postopek inhaliranja.
- ne sme nikoli sprožiti inhalatorja več kot enkrat brez inhaliranja praška. Če se to zgodi, mora bolnik potrpati ustnik ob mizo ali dlan in s tem odstraniti prašek ter ponoviti postopek inhaliranja.
- mora po uporabi inhalatorja nanj vedno namestiti pokrovček za prah (in zapreti zaščitni pokrov, če ga uporablja), saj s tem prepreči naključno sprožitev inhalatorja (kar bi ob naslednji uporabi lahko povzročilo preveliko ali premajhno odmerjanje).
- si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta splakniti z vodo in/ali si umiti zobe, saj se s tem zmanjša tveganje za orofaringealno kandidozo.

- ne sme nikoli uporabiti vode za čiščenje inhalatorja, saj je prašek občutljiv na prisotnost vlage.
- mora zamenjati zdravilo Salflumix Easyhaler z novim, ko števec doseže vrednost nič, čeprav je prašek znotraj v inhalatorju še opazen.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (laktoza, ki vsebuje majhno količino mlečnih proteinov).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Poslabšanje bolezni

Zdravila Salflumix Easyhaler se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme, kjer so potrebni hitro- in kratkodelujoči bronhodilatatorji. Bolnike je treba poučiti, da morajo imeti svoj pripomoček za lajšanje akutnih astmatskih napadov vedno na voljo.

Bolnikom se zdravila Salflumix Easyhaler ne sme uvesti med poslabšanjem astme ali kadar se jim bolezen bistveno ali akutno poslabša.

Med zdravljenjem z zdravilom Salflumix Easyhaler se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja bolezni. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da uvedba zdravila Salflumix Easyhaler ne ohrani simptomov astme pod nadzorom, zdravilo uporabljajo še naprej, vendar naj poiščejo zdravniško pomoč.

Pogostejša uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev za lajšanje simptomov ali zmanjšan odziv nanje kažeta na slabšo nadzorovanost bolezni. 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 Salflumix Easyhaler. Pomembno je, da so bolniki po zmanjšanju odmerka pod rednim zdravniškim nadzorom. Uporablja naj se najnižji še učinkoviti odmerek zdravila Salflumix Easyhaler (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi je indicirano za zdravljenje bolnikov s KOPB, ki se srečujejo s poslabšanji. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se simptomi ob uporabi zdravila Salflumix Easyhaler poslabšajo.

Pri bolnikih z astmo se zaradi nevarnosti poslabšanj zdravljenje z zdravilom Salflumix Easyhaler ne sme prekiniti nenadoma. Odmerek zdravila je treba zmanjševati postopoma, pod zdravniškim nadzorom. Tudi pri bolnikih s KOPB je opustitev zdravljenja lahko povezana s simptomatsko dekompenzacijo in mora zato potekati pod zdravniškim nadzorom.

Tako kot vsa inhalacijska zdravila, ki vsebujejo kortikosteroide, je treba tudi zdravilo Salflumix Easyhaler uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo pljučno tuberkulozo ter glivične, virusne ali druge okužbe dihalnih poti. Ustrezno zdravljenje je treba nemudoma začeti, če je tako indicirano.

### Učinki na srčno-žilni sistem

Zdravilo Salfumix Easyhaler lahko v redkih primerih povzroči srčne aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter pri visokih terapevtskih odmerkih blago prehodno zmanjšanje serumskega kalija. Zdravilo Salfumix Easyhaler je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hujšo srčno-žilno bolezen ali motnje srčnega ritma in bolnikih s sladkorno boleznijo, hipertiroidizmom (tirotoksikozo), nezdravljeno hipokaliemijo ali predispozicijo za nizke vrednosti serumskega kalija.

### Hiperglikemija

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.

### Paradokсни bronhospazem

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili, se lahko tudi pri zdravljenju z zdravilom Salfumix Easyhaler pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega dihanja, takoj po odmerjanju. Uporabo zdravila Salfumix Easyhaler je treba nemudoma opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Poročali so o farmakoloških stranskih učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , kot so tremor, palpitacije in glavobol, vendar so po navadi prehodni in se zmanjšajo z rednim zdravljenjem.

### Sistemiški kortikosteroidni učinki

Pri uporabi vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemiški učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo visokih odmerkov, vendar so med inhalacijskim zdravljenjem veliko manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemiški učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrto delovanje nadledvične žleze, zmanjšanje 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 spodaj za informacije o sistemskih učinkih zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi pri otrocih in mladostnikih). **Pomembno je, da so bolniki pod rednim zdravniškim nadzorom, in da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor bolezni.**

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z visokimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko 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 1000 mikrogramov. Okoliščine, v katerih lahko pride do pojava akutne adrenalne krize, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršnokoli 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 kortikosteroidi.

Koristni učinki vdihanega flutikazonpropionata bi morali minimizirati potrebo po peroralnih steroidih, toda bolnike, ki preidejo s peroralnih steroidov, lahko še dolgo ogroža tveganje zmanjšane adrenalne rezerve. Zato je treba te bolnike obravnavati s posebno pozornostjo in redno spremljati

adrenokortikalno delovanje. Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali velike odmerke nujnega zdravljenja s kortikosteroidi. V nujnih primerih in v načrtovanih okoliščinah, v katerih je verjeten stres, je vedno treba upoštevati možnost rezidualne okvare in poskrbeti za ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi. Zaradi izrazitosti adrenalne prizadetosti utegne biti pred elektivnimi postopki potreben posvet s specialistom.

Ritonavir lahko znatno poveča koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih neželenih učinkov. Večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov obstaja tudi pri uporabi flutikazonpropionata v kombinaciji z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (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, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR), o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi 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 bistveno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih učinkov (npr. podaljšanja intervala QTc in palpacij). 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).

### Pediatrična populacija

Tveganje sistemskih učinkov je lahko še zlasti veliko pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ki prejemanje visoke odmerke flutikazonpropionata (običajno  $\geq 1.000$  mikrogramov/dan). Pojavijo se lahko sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo visokih 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. Treba je razmisliti o tem, da bi otroka ali mladostnika napotili k zdravniku specialistu za pediatrično pulmologijo.

Otrokom je med dolgotrajnim zdravljenjem z inhalacijskimi kortikosteroidi priporočljivo redno nadzirati telesno višino. **Odmerek inhalacijskega kortikosteroida je treba zmanjšati na najmanjši odmerek, ki zagotavlja učinkovit nadzor simptomov astme.**

#### Pomožne snovi

Zdravilo Salflumix Easyhaler kot pomožno snov vsebuje do 17,1 miligramov laktoze na odmerek. Ta količina po navadi ne povzroči težav osebam z intoleranco za laktozo. Pomožna snov laktoza vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali izničijo učinek salmeterola. Izogniti se je treba neselektivnim in selektivnim antagonistom adrenergičnih receptorjev  $\beta$ , razen če je njihova uporaba nujna. Zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  lahko povzroči resno hipokaliemijo. Posebna pozornost se svetuje pri akutni hudi astmi, saj lahko sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi in diuretiki ta učinek še okrepi.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo  $\beta$  adrenergike, ima lahko aditiven učinek.

#### **Flutikazonpropionat**

Po inhalacijski uporabi je koncentracija flutikazonpropionata v plazmi v normalnih okoliščinah majhna zaradi obsežne presnove prvega prehoda in velikega sistemskega očistka s citokromom CYP3A4 v črevesju 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 zvišal koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi, kar je povzročilo izrazito znižanje kortizola v serumu. Za inhalirani flutikazonpropionat informacij o tem medsebojnem delovanju ni, a pričakovati je mogoče izrazito povečanje koncentracije flutikazonpropionata v plazmi. Opisani so primeri Cushingovega sindroma in zavrtja nadledvičnih žlez. Kombinaciji se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za sistemske neželene učinke glukokortikoidov.

V majhni študiji pri zdravih prostovoljcih je nekoliko manj močan zaviralec CYP3A ketokonazol zvišal izpostavljenost flutikazonpropionatu po enkratni inhalaciji za 150 %. Kortizol v plazmi se je zato znižal bolj kot samo s flutikazonpropionatom. Pričakovati je, da sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za sistemske neželene učinke poveča tudi sočasno zdravljenje z drugimi zaviralci CYP3A, vključno z itrakonazolom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat, ter zmernimi zaviralci CYP3A, kot je eritromicin. Tem kombinacijam 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 eliminacijskega razpolovnega časa 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 itraconazolom, 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**

### Nosečnost

Razpoložljivi podatki pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kažejo, da bi salmeterol ali flutikazonpropionat povzročala malformacije, fetotoksične učinke ali toksične učinke pri novorojenčku. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo se sme zdravilo Salflumix Easyhaler predpisati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnimkoli možnim tveganjem za plod. Uporabljati je treba najnižji učinkoviti odmerek flutikazonpropionata, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladovanja astme.

### Dojenje

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

Študije so pokazale, da se salmeterol, flutikazonpropionat/presnovki izločajo v mleko doječih podgan.

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Salflumix Easyhaler, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Salflumix Easyhaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Ker zdravilo Salflumix Easyhaler vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, se lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot za vsako od obeh učinkovin posamezno. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin niso ugotovili večje pojavnosti neželenih učinkov.

Neželeni učinki, ki so bili povezani z uporabo salmeterola/flutikazonpropionata so navedeni v nadaljevanju 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  $< 1/1.000$ ), ter neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz podatkov kliničnih preskušanj. Incidenca pri placebo ni upoštevana.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza ustne votline in žrela, pljučnica (pri bolnikih s KOPB), bronhitis, kandidoza požiralnika	pogosti pogosti <sup>1,3,5</sup> pogosti <sup>1,3</sup> 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),  anafilačne 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 <sup>4</sup>
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija,  hiperglikemija	pogosti <sup>3</sup>  občasni <sup>4</sup>
Psihiatrične motnje	anksioznost,  motnje spanja,	občasni  občasni

Organski sistem	Neželjeni učinek	Pogostnost
	vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih),  depresija, agresivnost (predvsem pri otrocih)	redki  neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol,  tremor	zelo pogosti <sup>1</sup>  občasni
Očesne bolezni	katarakta,  glavkom,  zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)	občasni  redki <sup>4</sup>  neznana pogostnost
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/disfonija,  sinusitis,  paradokсни bronhospazem	zelo pogosti <sup>2,3</sup>  pogosti  pogosti  pogosti <sup>1,3</sup>  redki <sup>4</sup>
Bolezni kože in podkožja	kontuzije	pogosti <sup>1,3</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči,  zlomi kosti zaradi poškodb,  artralgija,  mialgija	pogosti  pogosti <sup>1,3</sup>  pogosti  pogosti

1. Pogosta poročila pri placebo
2. Zelo pogosta poročila pri placebo
3. Poročila v 3 letih v študiji pri bolnikih s KOPB
4. Glejte poglavje 4.4.

5. Glejte poglavje 5.1.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o farmakoloških učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , kot so tremor, palpitacije in glavobol, ki so bili običajno prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili.

Pojavi se lahko paradokсни bronhospazem, ki se kaže kot takojšnje povečanje piskajočega dihanja in zasoplosti po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odziva na hitro delujoči bronhodilatator in ga je treba takoj zdraviti. Uporabo zdravila Salflumix Easyhaler je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Zaradi flutikazonpropionata v zdravilu se nekaterim bolnikom pojavita hripavost in kandidoza (soor) v ustni votlini in žrelu, redkeje pa v požiralniku. Tako hripavost kot pojavnost kandidoze ustne votline je možno ublažiti s splakovanjem ustne votline z vodo, ki jo nato bolnik izpljune, in/ali ščetkanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatsko kandidozo ustne votline in žrela je mogoče zdraviti z lokalno protimikotično terapijo ob nadaljevanju uporabe zdravila Salflumix Easyhaler.

#### Pediatrična populacija

Možni neželeni učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje nadledvične žleze in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih se lahko pojavijo tudi tesnoba, 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Salflumix Easyhaler med kliničnimi preskušnji ni, vendar pa so v nadaljevanju podani podatki o prevelikem odmerjanju posamezne učinkovine.

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, povečanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če je treba zdravljenje z zdravilom Salflumix Easyhaler prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista adrenergičnih receptorjev  $\beta$  v zdravilu, morate pretehtati ustrezno nadomestno terapijo s steroidom. Pojavi se lahko tudi hipokaliemija, zato je treba spremljati ravni kalija v serumu. Razmisliti je treba o nadomeščanju kalija.

**Akutno:** Akutna uporaba inhalacijskega flutikazonpropionata v odmerkih, ki so večji od priporočenih, lahko povzroči začasno supresijo nadledvične žleze. Nujni ukrepi zaradi tega običajno 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:** Spremljati je treba adrenalno rezervo; morda bo potrebno zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom. Po stabilizaciji je treba zdravljenje nadaljevati s priporočenim odmerkom inhalacijskega kortikosteroida. Glejte poglavje 4.4: tveganje za pojav zaviranja nadledvične žleze.

Pri akutnem in kroničnem prevelikem odmerjanju flutikazonpropionata je treba zdravljenje z zdravilom Salflumix Easyhaler nadaljevati z ustreznim odmerkom 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 Salflumix Easyhaler vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različna načina delovanja. Mehanizma delovanja obeh učinkovin sta obravnavana spodaj.

#### Salmeterol:

Salmeterol je selektiven, dolgodelujoč (12 ur) agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ ; ima dolgo stransko verigo, ki se veže na ekso-mesto receptorja.

Salmeterol povzroči dolgotrajnejšo (vsaj 12-urno) bronhodilatacijo kot priporočeni odmerki konvencionalnih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

#### Flutikazonpropionat:

V priporočenih odmerkih ima flutikazonpropionat za inhaliranje v pljučih glukokortikoidno protivnetno delovanje; s tem zmanjša simptome in poslabšanja astme z manj neželenimi učinki kot pri sistemski uporabi kortikosteroidov.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Klinična preskušanja pri bolnikih z astmo:

Dvanajstmesečna študija GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) pri 3.416 odraslih in mladostnikih s perzistentno astmo je primerjala varnost in učinkovitost salmeterola/flutikazonpropionata (FP) in samega inhalacijskega kortikosteroida (FP) za ugotovitev, ali je mogoče doseči cilje obvladanja astme. Zdravljenje so vsakih 12 tednov titrirali navzgor, dokler ni bila dosežena **\*\*popolna nadzorovanost** ali pa največji odmerek proučevanega zdravila. Študija GOAL je pokazala, da je nadzorovanje simptomov astme doseglo več bolnikov, ki so dobivali

salmeterol/FP, kot bolnikov, ki so dobivali samo inhalacijski kortikosteroid (IKS) in da je bilo to obvladanje doseženo pri manjših odmerkih kortikosteroida.

S salmeterolom/FP 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/FP v primerjavi s 37 dnevi 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/FP v primerjavi s 23 dnevi zdravljenja z IKS.

V celoti so rezultati študije pokazali:

<b>Odstotek bolnikov pri katerih je bila dosežena dobra nadzorovanost* (DN) oziroma popoln nadzor** (PN) astme po 12 mesecih</b>				
<b>Zdravljenje pred vključitvijo v študijo</b>	<b>salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>DN</b>	<b>PN</b>	<b>DN</b>	<b>PN</b>
<b>Brez IKS</b> le kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta (KDAB)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nizki odmerek IKS</b> ( $\leq 500$ mikrogramov BDP ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Srednji odmerek IKS</b> ( $> 500$ do 1.000 mikrogramov BDP ali ekvivalenta/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Skupni rezultati po vseh 3 stopnjah zdravljenja</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Dobra nadzorovanost astme; 2 dni ali manj s seštevkom simptomov več kot 1 (seštevke simptomov 1 je opredeljen kot `simptomi za eno kratko obdobje v dnevnu'), uporaba KDAB 2 dni ali manj in ob 4 ali manj priložnostih/teden, 80 % ali več predvidene jutranje pljučne funkcije, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje spremeniti

\*\*Popolna nadzorovanost astme: brez simptomov, brez uporabe KDAB, 80 % ali več predvidene jutranje pljučne funkcije, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje spremeniti.

Izsledki te študije kažejo, da se lahko salmeterol/FP 50/100 mikrogramov dvakrat na dan uporablja kot uvodno vzdrževalno zdravljenje za bolnike z zmerno, vztrajno astmo, pri katerih je hitro obvladovanje astme ključno.

V dvojno slepi, randomizirani študiji z vzporednimi skupinami pri 318 bolnikih s perzistentno astmo, starih  $\geq 18$  let, so ocenili varnost in prenašanje pri dvotedenskem dajanju dveh inhalacij (dvojni odmerek) salmeterola/flutikazonpropionata dvakrat na dan. Študija je pokazala, da je podvojitve obeh jakosti, salmeterola/flutikazonpropionata za do 14 dni povzročila majhno povečanje neželenih učinkov, povezanih z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$  (tremor – 1 bolnik [1 %] v primerjavi z 0, palpitacije – 6 [3 %] v primerjavi z 1 [ $< 1$  %], mišični krči – 6 [3 %] v primerjavi z 1 [ $< 1$  %]) in podobno pojavnost neželenih učinkov, povezanih z inhalacijo kortikosteroidov (npr. kandidozo ustne votline – 6 [6 %] v primerjavi s 16 [8 %], hripavost – 2 [2 %] v primerjavi s 4 [2 %]) v primerjavi z eno inhalacijo dvakrat na dan. Če zdravnik razmišlja, da bi odmerek salmeterola/flutikazonpropionata pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkoročno (do 14-dnevno) zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, podvojil, mora upoštevati majhno povečanje neželenih učinkov, povezanih z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$ .

### Klinična preskušanja pri bolnikih s KOPB

TORCH je bila tri leta trajajoča študija, katere cilj je bil pri bolnikih s KOPB oceniti učinek zdravljenja s salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, s salmeterolom 50 mikrogramov dvakrat na dan, s FP 500 mikrogramov dvakrat na dan ali s placebom na umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s KOPB. Bolniki s KOPB z izhodiščno (pred bronhodilatatorjem) FEV<sub>1</sub> < 60 % predvidene normalne vrednosti so bili randomizirani v skupine za dvojno slepo zdravljenje. V času študije je bilo bolnikom dovoljeno uporabljati običajna zdravila za zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in sistemskih kortikosteroidov za kronično uporabo. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, če so študijsko zdravilo morda prenehali jemati. Primarni cilj študije je bil ugotoviti zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih uporabe salmeterola/FP v primerjavi s placebom.

	<b>Placebo</b> N = 1.524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1.521	<b>FP 500</b> N = 1.534	<b>Salmeterol/FP</b> <b>50/500</b> N = 1.533
Umrljivost zaradi vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrti (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom, (IZ) p-vrednost	navedba ni smiselna	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Razmerje ogroženosti s salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov v primerjavi s posameznima komponentama (IZ) p-vrednost	navedba ni smiselna	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	navedba ni smiselna

1. p-vrednost je neznačilna po prilagoditvi za 2 vmesni analizi za primerjavo primarne učinkovitosti iz analize log-rank, stratificirane glede na kadilski status

Izkazan je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterolom/FP, v primerjavi s placebom po 3 letih, kljub temu pa ni dosegel nivoja statistične razlike pri vrednosti  $p \leq 0,05$ .

Odstotek bolnikov, ki so v obdobju 3 let umrli zaradi razlogov, povezanih s KOPB, je bil 6,0 % za placebo, 6,1 % za salmeterol, 6,9 % za FP in 4,7 % za salmeterol/FP.

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

Kakovost življenja, povezana z zdravjem, izmerjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), se je v primerjavi s placebom izboljšala pri vseh zdravljenjih z učinkovino. Povprečno izboljšanje v treh letih za salmeterol/FP v primerjavi s placebom 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 velja za klinično pomembno.

Ocenjena triletna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka je bila 12,3 % za placebo, 13,3 % za salmeterol, 18,3 % za FP in 19,6 % za salmeterol/FP (razmerje ogroženosti za salmeterol/FP v primerjavi s placebom: 1,64; 95% IZ: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Porasta smrti, povezanih s pljučnico, ni bilo; v času zdravljenja je bilo število smrti, ki so bile primarno pripisane pljučnici, 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP in 8 za salmeterol/FP. Statistično značilne razlike v verjetnosti zloma kosti niso opazili (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP in 6,3 % salmeterol/FP; razmerje ogroženosti za salmeterol/FP v primerjavi s placebom je bilo: 1,22; 95% IZ: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

S placebom kontrolirani 6- in 12-mesečni klinični preskušanja sta pokazali, da redna uporaba salmeterola/FP 50/500 mikrogramov izboljša delovanje pljuč, ublaži zasoplost in zmanjša uporabo zdravila za olajšanje.

Študiji SCO40043 in SCO100250 sta bili randomizirani, dvojno slepi, replicirani študiji vzporednih skupin. Primerjali sta vpliv salmeterola/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki v Evropski uniji ni odobren za zdravljenje KOPB) z vplivom salmeterola 50 mikrogramov dvakrat na dan na letni delež zmernih/hudih poslabšanj pri bolnikih s KOPB, ki so imeli FEV<sub>1</sub> manj kot 50 % predvidenega in anamnezo poslabšanj. Zmerna/huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanje simptomov, ki je zahtevalo zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki ali sprejem v bolnišnico.

Preskušanja sta imeli 4-tedensko uvajalno obdobje, v katerem so vse osebe odprto prejemale salmeterol/FP 50/250 mikrogramov za standardiziranje farmakoterapije KOPB in stabiliziranje bolezni pred randomizacijo v 52-tedensko slepo obdobje prejetja zdravila v okviru študije. Osebe so bile randomizirane v razmerju 1 : 1 v skupino s salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov (celotna skupina z namenom zdravljenja (ITT, intent-to-treat)  $n = 776$ ) ali s salmeterolom (celotna skupina ITT  $n = 778$ ). Pred uvajanjem so osebe prenehale uporabljati prejšnja zdravila proti KOPB, razen kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Sočasna uporaba inhalacijskih dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  in antiholinergičnih zdravil, salbutamola/ipratropijevega bromida, peroralnih agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  in zdravil s teofilinom v času zdravljenja ni bila dovoljena. Peroralni kortikosteroidi in antibiotiki so bili dovoljeni za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB s posebnimi navodili za uporabo. Osebe so ves čas študij uporabljale salbutamol po potrebi.

Rezultati obeh študij so pokazali, da je zdravljenje s salmeterolom/FP 50/250 povzročilo značilno nižje letno število zmernih/hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s salmeterolom (SCO40043: 1,06 oz. 1,53 na bolnika na leto, razmerje deležev 0,70; 95% IZ: 0,58 do 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 oz. 1,59 na bolnika na leto, razmerje deležev 0,70, 95-odstotni 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 predodmerni jutranji (dopoldanski) FEV<sub>1</sub>) so bili značilno v korist salmeterola/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan glede na salmeterol. Profili neželenih učinkov so bili podobni z izjemo večje pojavnosti pljučnic in znanih lokalnih neželenih učinkov (kandidoze in disfonije) v skupini s salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan v primerjavi s salmeterolom. O neželenih učinkih, povezanih s pljučnico, so poročali za 55 (7 %) oseb v skupini s salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan in 25 (3 %) v skupini s salmeterolom. Kot kaže, je večja incidenca zabeleženih pljučnic s salmeterolom/FP 50/250



mikrogramov dvakrat na dan podobne velikosti kot incidenca, opisana po zdravljenju s salmeterolom/FP 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 sočasne uporabe salmeterola v primerjavi s placebom pri običajnemu zdravljenju odraslih in mladostnikov. Študija je pokazala pomembno povečanje smrti zaradi astme pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol (13 smrtnih primerov od 13.176 bolnikov zdravljenih s salmeterolom v primerjavi s 3 smrtnimi primeri pri 13.179 bolnikih na placebo), čeprav ni bilo bistvenih razlik v primarni končni točki kombiniranega števila smrtnih primerov in življenjsko ogrožajočih izkušenj, povezanih z dihanjem. Študija ni bila zasnovana za oceno učinkov sočasne uporabe inhalacijskih kortikosteroidov. Samo 47 % bolnikov je poročalo o uporabi inhalacijskih kortikosteroidov na začetku.

### **Varnost in učinkovitost salmeterola-FP v primerjavi s samim FP pri astmi**

Za primerjavo varnosti in učinkovitosti salmeterola-FP v primerjavi s samim FP sta bili izvedeni dve multicentrični, 26-tedenski študiji. Eno študijo so izvedli na odraslih in mladostnikih (študija AUSTRI), drugo pa pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 11 let (študija VESTRI). Udeleženci obeh študij so imeli zmerno do hudo obliko astme z anamnezo astmatske hospitalizacije ali poslabšanja astme v preteklem letu. Primarni cilj obeh študij je bil določiti ali dodatek dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta (DDBA) k IKS terapiji (salmeterol-FP) ni povzročil poslabšanja IKS terapije (FP) glede na tveganje za resne dogodke, povezane z astmo (hospitalizacija zaradi astme, endotrahealna intubacija in smrt). Sekundarni cilj učinkovitosti študij je bil oceniti, ali je bila kombinacija IKS/DDBA (salmeterol-FP) boljše od terapije z IKS (FP) pri hudem poslabšanju astme (opredeljeno kot poslabšanje astme, ki zahteva sistemske kortikosteroide vsaj 3 dni ali stacionarno hospitalizacijo ali obisk oddelka za nujne primere zaradi astme, ki je zahtevala sistemske kortikosteroide).

V študijah AUSTRI in VESTRI je bilo naključno izbranih 11.679 in 6.208 bolnikov. V obeh študijah je bila v primarni varnostni končni točki dosežena neinferiornost (glejte spodnjo preglednico).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP (n = 3.101)
Sestavljeni opazovani dogodek (z astmo povezana hospitalizacija, endotrahealna intubacija, ali smrt)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Razmerje ogroženosti Salmeterol-FP/FP (95% IZ)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
Z astmo povezana hospitalizacija	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

<sup>a</sup> Če je relativno tveganje manjše od 2,0 pri oceni zgornje vrednosti 95% IZ, je bila zaključena ne-inferiornost.

<sup>b</sup> Če je relativno tveganje manjše od 2,675 pri oceni zgornje vrednosti 95% IZ, je bila zaključena ne-inferiornost.

Za končni cilj sekundarne učinkovitosti je bilo v obeh študijah ugotovljeno zmanjšanje časa do prvega poslabšanja astme za salmeterol-FP glede na FP. Samo s študijo AUSTRI je bila izpolnjena statistična značilnost:

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

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Salflumix Easyhaler ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 12 let. Varnost in učinkovitost pri tej mladi populaciji nista bili dokazani.

## Zdravila, ki vsebujejo flutikazonpropionat za zdravljenje astme med nosečnostjo

V Združenem kraljevstvu je bila izvedena retrospektivna epidemiološka kohortna študija z uporabo elektronskih zdravstvenih evidenc, da bi ocenili tveganje za pojav večjih kongenitalnih malformacij (MCM - major congenital malformation) po izpostavitvi inhalacijskemu samemu FP in kombinaciji salmeterol-FP v primerjavi z IKS, ki ni vseboval FP, v prvem trimesečju nosečnosti. V to študijo niso vključili nobenega primerjalnega zdravljenja s placebom.

V skupini 5.362 nosečnic z astmo v prvem trimesečju nosečnosti, ki so bile izpostavljene IKS terapiji, je bilo ugotovljenih 131 diagnosticiranih MCM. 1.612 (30 %) je bilo izpostavljenih FP ali kombinaciji salmeterol-FP, od katerih je bilo 42 diagnosticiranih MCM. Prilagojeno razmerje obolevnosti za MCM, diagnosticirano za 1 leto, je bilo 1,1 (95% IZ: 0,5 - 2,3) pri uporabi samega FP v primerjavi z ženskami z zmerno astmo, ki prejemajo IKS terapijo in niso bile izpostavljene FP in 1,2 (95% IZ: 0,7 - 2,0) pri ženskah z zmerno do hudo astmo. V prvem trimesečju ni bilo ugotovljene razlike v tveganju za MCM po izpostavitvi samemu FP v primerjavi s kombinacijo salmeterol-FP. Absolutna tveganja za MCM glede na resnost astme znašajo od 2,0 do 2,9 na 100 nosečnosti, izpostavljenih FP, kar je primerljivo z rezultati študije 15.840 nosečnic iz Splošne raziskovalne baze podatkov, ki niso bile izpostavljene terapiji astme (2,8 MCM na 100 nosečnosti).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

S stališča farmakokinetike je mogoče farmakokinetiko vsake sestavine obravnavati posebej.

#### Salmeterol

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

#### Flutikazonpropionat

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

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

Za razporeditev flutikazonpropionata so značilni velik očistek iz plazme (1.150 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 v neaktivni presnovek karboksilne kisline s pomočjo encima CYP3A4 citokroma P450. V blatu so tudi drugi neopredeljeni presnovki.

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

### Pediatrična populacija

Zdravilo Salflumix Easyhaler ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 12 let. Varnost in učinkovitost pri tej mladi populaciji nista bili dokazani.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

S študijami na živalih z ločenim dajanjem salmeterola in flutikazonpropionata so ugotovili, da edino skrb glede varnosti uporabe pri ljudeh predstavljajo učinki, povezani s pretiranim farmakološkim delovanjem.

S študijami toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je bilo dokazano, da lahko glukokortikosteroidi povzročijo pojav malformacij (razcepljeno nebo, malformacije skeleta). Vendar kaže, da ti eksperimentalni izsledki pri živalih niso pomembni za ljudi pri uporabi priporočenih odmerkov. Študije pri živalih s salmeterolom so pokazale embriofetalne toksične učinke le pri visoki izpostavljenosti. Po sočasnem dajanju so pri podganah ugotovili pogostejšo pojavnost transpozicije umbilikalne arterije in nepopolno osifikacijo okcipitalne kosti, in sicer pri odmerkih, za katere je znano, da so povezani z nepravilnostmi, ki jih povzročajo glukokortikosteroidi. Niti salmeterolijev ksinafoat niti flutikazonpropionat nista izkazala genotoksičnega potenciala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne proteine)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

V pakiranju za prodajo: 2 leti.

Po prvem odpiranju vrečke iz folije: 1 mesec (jakost 50/250), 2 meseca (jakost 50/500).

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Zaščitite pred vlago.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanje po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Večodmerni inhalator s praškom je sestavljen iz sedmih plastičnih delov in vzmeti iz nerjavečega jekla. Plastični deli inhalatorja so: polibutilen tereftalat, polietilen nizke gostote, polikarbonat, butadien-stiren, polipropilen. Inhalator je zavrt v vrečko iz folije in pakiran, z ali brez zaščitnega

pokrova (polipropilen in termoplastični elastomer), v kartonasto škatlo.

Pakiranja:

1, 2 ali 3 inhalatorji, ki vsebujejo 60 odmerkov, z ali brez zaščitnega pokrova.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finska

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

H/18/02477/001-012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. 8. 2018  
Datum zadnjega podaljšanja: 24. 4. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

8. 12. 2022