

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lifsar PulmoJet 50 mikrogramov/500 mikrogramov na odmerek prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vdih zagotavlja dostavljeni odmerek (odmerek iztisnjen iz ustnika inhalatorja) 45 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 465 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza odmerjeni količini 50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

Pomožna snov z znanim učinkom: vsebuje do največ 7 miligramov laktoze monohidrata na odmerjeno količino.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje

Inhalator vsebuje bel prašek. Telo inhalatorja je sive in bele barve s sivim osnovnim delom in ustnikom, belim pokrovčkom in vijoličnim ali sivim spodnjim delom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lifsar PulmoJet je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) z FEV_1 (forsirani ekspiracijski volumen v 1. sekundi) < 60 % pričakovane normalne (pre-bronhodilatatorne) vrednosti in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo signifikantne simptome bolezni kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem.

Zdravilo Lifsar PulmoJet je namenjeno samo za uporabo pri odraslih, starih 18 let in starejših.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pot uporabe zdravila: *za inhaliranje*.

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

Zdravilo Lifsar PulmoJet je na voljo le v odmerjeni količini 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

Priporočeni odmerki

Odrasli

En odmerek 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 Lifsar PulmoJet pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

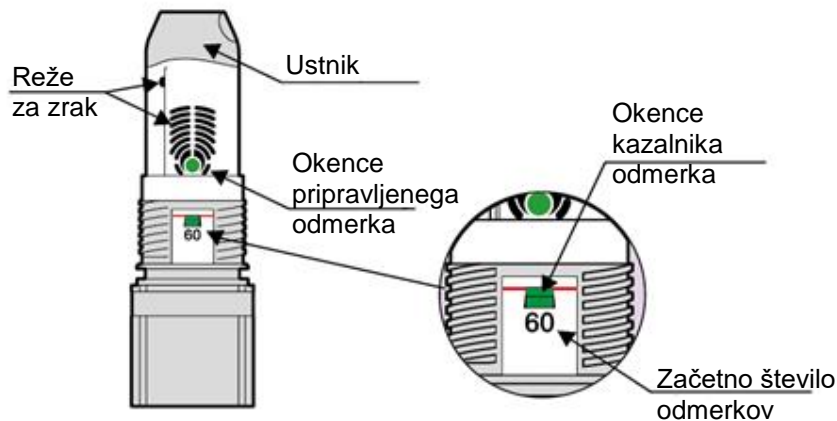
Pediatrična populacija

Zdravilo Lifsar PulmoJet **ni** namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Navodila za uporabo

Pot uporabe zdravila: za inhaliranje.

Bolnike je potrebno poučiti o pravilni uporabi inhalatorja, pravilnost uporabe pa je potrebno redno preverjati (glejte Navodilo za uporabo).



Opomba: Številka v okencu kazalnika odmerka kaže začetno število odmerkov (60) v inhalatorju in se ne spremeni, niti ko je inhalator prazen. Približno koliko odmerkov je še ostalo, kaže zelena barva v okencu kazalnika odmerka (glejte besedilo spodaj, pod naslovom "Kdaj je treba inhalator zamenjati").

Temeljna načela uporabe zdravila Lifsar PulmoJet so:

1. **ODPRITE:** Odstranite beli pokrovček.
2. **VDIHNITE:** Ustnik vstavite med ustnice in globoko vdihnite.
3. **ZAPRITE, DA KLIKNE:** Pokrovček trdno namestite nazaj na osnovni del.

1. ODPRITE

- Inhalator držite z obema rokama: ena roka naj bo na sivem osnovnem delu, druga na zaščitnem belem pokrovčku.
- Odstranite beli zaščitni pokrovček s sivega osnovnega dela. To naredite tako, da pokrovček zasučete v eno smer medtem ko istočasno osnovni del (telo inhalatorja) zasučete v drugo smer (Slika 01). Ko je pokrovček na pol odprt, začutite majhen upor.
- **Zelena barva** v okencu pripravljenega odmerka potrdi, da je inhalator pripravljen za uporabo (Slika 02).



2. VDIHNITE

- Inhalator trdno držite za sivi osnovni del, proč od vaših ust. Počasi **izdihnite** toliko, kolikor le lahko. **Ne izdihujte skozi inhalator.**
- Z ustnicami obdajte sivi ustnik tako, (Slika 03) da ustnice ne pokrivajo nobene reže za zrak. Ustnika ne smete žvečiti ali gristi.
- **Skozi usta (ne skozi nos!) vdihnite** tako globoko in tako močno, kot lahko.
- Ne prenehajte vdihovati, ko zaslišite tih zvok "plop". Ta tihi zvok med vdihovanjem pomeni, da se je odmerek sprostil.
- **Odstranite inhalator iz ust in zadržite dih dodatnih 5 do 10 sekund**, ali toliko časa, kolikor le lahko, preden počasi izdihnete skozi nos in začnete znova dihati normalno.
- **Zelena barva** v okencu pripravljenega odmerka bi morala sedaj **izginiti**; to kaže, da je bil **odmerek uspešno dostavljen** (slika 04).

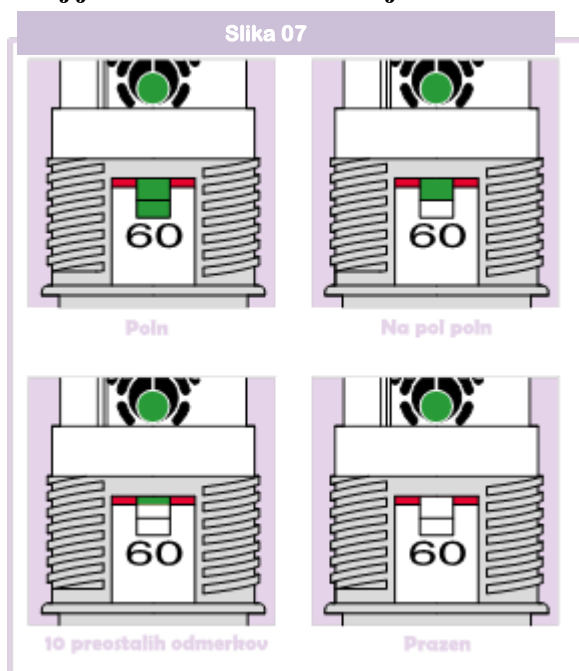


3. ZAPRITE, DA KLIKNE

- Zasukajte beli zaščitni pokrovček trdno na sivi osnovni del, **dokler ne klikne** (Slika 05). Črta za nastavitev na pokrovčku in osnovnem delu morata biti uravnani.
- Če zdravnik meni, da potrebujete več kot en odmerek, morate ponoviti opisane korake.
- **Po vsakem odmerku zdravila si usta splaknite** z vodo in/ali si očistite zobe. Ne pogoltnite vode s katero ste si splakovali usta ali čistili zobe; **izpljunite jo**. Tako boste zmanjšali tveganje za orofaringealno kandidozo (glivice, glivična infekcija ust in/ali grla) in hripavost (slika 06).



Kdaj je treba inhalator zamenjati?



- Število odmerkov, ki so na začetku v inhalatorju (60), je prikazano v okencu kazalnika odmerka (Slika 07). Ta številka se ne spremeni, niti če je inhalator prazen.
- Zelena barva v okencu kazalnika odmerka približno kaže, koliko odmerkov zdravila je še v inhalatorju. Držite inhalator pokonci v ravnini oči, da boste preverili, koliko zdravila je še ostalo v inhalatorju.
- Ko zelena barva doseže raven rdeče črte, to pomeni, da je v inhalatorju še približno 10 odmerkov (Slika 07 – 10 preostalih odmerkov). Inhalator uporabljajte še naprej, vendar čimprej, najkasneje v naslednjih 5 dneh, obiščite zdravnika, da boste dobili recept za nov inhalator.
- Ko zeleni indikator ni več viden, je inhalator prazen (Slika 07 – prazen).

Čiščenje inhalatorja

- Če se ustnik umaže, lahko njegovo zunanost obrišete s suhim čistim papirnatim robčkom. **Ne uporabljajte vode ali kakšne druge tekočine.**

Druge informacije o inhalatorju

- Kadar inhalatorja ne uporabljate, vedno zaprite njegov beli zaščitni pokrovček.
- Zaščitite inhalator pred vlago.
- Beli zaščitni pokrovček se bo še vedno lahko zasukal in kliknil, tudi če je inhalator prazen.
- Zvok, slišen ob stresanju inhalatorja, nastane zaradi sušilnega sredstva in ne zaradi zdravila. Zato po zvoku ni mogoče presoditi, koliko zdravila je še v inhalatorju.
- Odmerek je napolnjen, ko se zaščitni pokrovček trdno zapre. Inhalatorja ne odpirajte ponovno dokler ne nameravate vzeti novega odmerka.
- Če vam inhalator pade brez zaščitnega pokrovčka, je treba pokrovček zamenjati pred uporabo naslednjega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje so indicirani za zdravljenje bolnikov s KOPB, ki se srečujejo s poslabšanji. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se simptomi ob uporabi zdravila Lifsar PulmoJet poslabšajo.

Zaradi nevarnosti poslabšanj se zdravljenje z zdravilom Lifsar PulmoJet ne sme prekiniti nenadoma.

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 Lifsar PulmoJet uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo in glivične, virusne ali druge okužbe dihalnih poti. Če je indicirano, je potrebno takoj sprožiti ustrezno zdravljenje.

Zdravilo Lifsar PulmoJet lahko pri visokih terapevtskih odmerkih v redkih primerih povzroči aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter blago prehodno zmanjšanje serumskega kalija. Zdravilo Lifsar PulmoJet je treba zato uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hudo kardiovaskularno bolezen, vključno z motnjami srčnega ritma, sladkorno bolezen, hipertiroidizem (tirotoksikozo), nezdravljeno hipokaliemijo ali 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 pomanjkanjem sape takoj po uporabi odmerka. Bolnik mora nemudoma prejeti hitro delujoči inhalacijski bronhodilatator. Uporabo zdravila Lifsar PulmoJet je treba nemudoma opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti druge oblike zdravljenja.

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

Sistemiški učinki se lahko pojavijo pri zdravljenju s katerikoli inhalacijskim kortikosteroidom, še posebej v primeru velikih odmerkov, predpisanih za daljše obdobje. Verjetnost pojava sistemskih učinkov pa je vendarle veliko manjša kot pri zdravljenju s peroralnimi kortikosteroidi. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo 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). **Pomembno je torej, da so bolniki pod rednim zdravniškim nadzorom, in da se odmere inhalacijskega kortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor 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 < 1.000 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, bolečino v trebuhu, 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 kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje.

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. Te bolnike je zato treba obravnavati posebno pozorno in redno spremljati delovanje nadledvične žleze. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov. Takšno možnost rezidualne okvare je treba vedno upoštevati pri urgentnih in načrtovanih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres. Morda bo potrebno ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi. Pred načrtovanimi posegi bo o obsegu okvare nadledvične žleze morda treba pridobiti mnenje ustreznega specialista.

Ritonavir lahko znatneje poveča koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Sočasni uporabi se je torej treba izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav neželenih učinkov kortikosteroidov za sistemsko zdravljenje. Večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov obstaja tudi pri uporabi flutikazonpropionata v kombinaciji z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

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.

V študiji TORCH so pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrogramov /500 mikrogramov dvakrat na dan v primerjavi s placebom, pogosteje poročali o okužbah spodnjih dihal (še zlasti o pljučnici in bronhitisu); prav tako kot v študijah SCO40043 in SCO1000250 pri bolnikih, ki so

prejemali nižji odmerek salmeterol/flutikazonpropionata 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki ni odobren za zdravljenje KOPB) v primerjavi s 50 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podobno incidenco pljučnice so opazili pri vseh študijah v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazonpropionat. V primeru, da je bolnik s hudo obliko KOPB prebolel pljučnico, je treba zdravljenje z zdravilom Lifsar PulmoJet ponovno oceniti.

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

Sočasna uporaba ketokonazola za sistemsko zdravljenje bistveno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih neželenih 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).

Zdravilo Lifsar PulmoJet vsebuje do največ 7 miligramov laktoze monohidrata na odmerek. Pri osebah, intolerantnih za laktozo, takšna količina običajno ne povzroča težav. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo učinek salmeterola ali mu nasprotujejo. Izogibati se je treba uporabi tako neselektivnih kot selektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta razen v primerih, ko je njihova uporaba utemeljena in nujno potrebna. Zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Ta učinek lahko sočasno zdravljenje z derivati ksantinov, s steroidi ali z diuretiki še potencira.

Sočasna uporaba drugih zdravil z delovanjem na adrenergične receptorje beta ima lahko aditiven učinek.

Flutikazonpropionat

V običajnih okoliščinah so po inhaliranju dosežene zelo 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.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Tej kombinaciji se je treba izogibati, razen v

primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad povečanim tveganjem za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. V tem primeru je potrebno pri bolnikih skrbno spremljati pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili vključeni v manjšo študijo, so ugotovili, da se je zaradi ketokonazola (nekoliko manj močan zaviralec CYP3A4) izpostavljenost flutikazonpropionatu po enem samem odmerku slednjega povečala za 150 %. To je imelo za posledico močnejše zmanjšanje kortizola v plazmi kot pa pri uporabi flutikazonpropionata samega. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4, kot je itrakonazol se tudi pričakuje, da se bosta sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov povečala. Priporočamo previdnost. Če je le možno, se je treba dolgotrajnemu zdravljenju s tovrstnimi zdravili izogibati.

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 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

Razpoložljivi podatki pri nosečnicah (od 300 do 1.000 izidov nosečnosti) ne kažejo, da bi salmeterol ali flutikazonpropionat povzročala malformacije, fetotoksične učinke ali toksične učinke na novorojenčka. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev beta in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Lifsar PulmoJet se sme nosečnicam predpisati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnimkoli 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 mleko podgan v laktaciji.

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Lifsar PulmoJet, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Lifsar PulmoJet nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Lifsar PulmoJet 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10,000$) ter neznani (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	pogosti
	pljučnica (pri bolnikih s KOPB)	pogosti ^{1, 3, 5}
	bronhitis	pogosti ^{1, 3}
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije ki se kažejo kot: <ul style="list-style-type: none"> - preobčutljivostne kožne reakcije - respiratorni simptomi (dispnea) 	občasni
	<ul style="list-style-type: none"> - angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem) - anafilaksijske reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom - respiratorni simptomi (bronhospazem) 	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	pogosti ³
	hiperglikemija	občasni ⁴
Psihiatrične motnje	anksioznost, motnje spanja	občasni
	vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih)	redki
	potrtost, agresivnost (pretežno pri otrocih)	ni znano
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti ¹
	tremor	občasni
Očesne bolezni	katarakta	občasni
	glavkom	redki ⁴
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija, atrijska fibrilacija, angina pektoris	občasni
	aritmije (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami)	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis	zelo pogosti ^{2,3}
	draženje žrela, hripavost/disfonija	pogosti
	sinusitis	pogosti ^{1,3}
	paradokсни bronhospazem	redki ⁴
Bolezni kože in podkožja	kontuzije	pogosti ^{1,3}
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči, artralgijska, mialgija	pogosti
	zlomi kosti zaradi poškodb	pogosti ^{1,3}

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.

⁵ Glejte poglavje 5.1.

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta, 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 pomanjkanjem sape takoj po uporabi odmerka. Bolnik mora nemudoma prejeti hitro delujoči inhalacijski bronhodilatator. Uporabo zdravila Lifsar PulmoJet je treba nemudoma opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti druge oblike zdravljenja.

Zaradi flutikazonpropionata se lahko pri posameznih bolnikih pojavi hripavost in kandidoza (soor) ustne votline in žrela in redkeje požiralnika. Oboje, hripavost in kandidozo, se lahko ublaži z izpiranjem ustne votline z vodo in/ali čiščenjem zob po uporabi zdravila. Simptomatska kandidoza ustne votline in žrela se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Lifsar PulmoJet, zdravi z antimikotiki za lokalno zdravljenje.

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 zdravila Lifsar PulmoJet med kliničnimi preskušnji ni, vendar pa so v nadaljevanju podani podatki o prevelikem odmerjanju posamezne zdravilne učinkovine.

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, zvišanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če se mora zdravljenje z zdravilom Lifsar PulmoJet prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista adrenergičnih receptorjev beta, bo morda treba zagotoviti ustrezno nadomestno zdravljenje s kortikosteroidom. Lahko se pojavi tudi hipokaliemija, zato je treba spremljati vrednosti kalija. Morda bo potrebno nadomeščanje kalija.

Enkratno: Enkratna 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.

Večkratno preveliko odmerjanje inhalacijskega flutikazonpropionata: glejte podatke o tveganju za supresijo nadledvične žleze v poglavju 4.4: Potreben je nadzor adrenalne rezerve in morda bo potrebno zdravljenje s kortikosteroidom za sistemsko zdravljenje. Ko je bolnik stabiliziran, naj se zdravljenje nadaljuje z inhalacijskim kortikosteroidom v priporočenih odmerkih.

V primeru enkratnega in večkratnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata se lahko zdravljenje z zdravilom Lifsar PulmoJet nadaljuje, in sicer z odmerki, ki zadoščajo za nadzorovanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: inhalacijski adrenergiki, adrenergiki in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni, oznaka ATC: R03AK06.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Lifsar PulmoJet vsebuje zdravilni učinkovini salmeterol and 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 z dolgo stransko verigo, ki se veže na zunanji segment receptorja.

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

Flutikazonpropionat (FP)

Inhalacijski flutikazonpropionat ima pri priporočenih odmerkih v pljučih močan glukokortikoidni protivnetni učinek, s posledično ublažitvijo simptomov in zmanjšanjem števila poslabšanj astme, brez neželenih učinkov, ki se jih lahko opazi pri sistemski uporabi kortikosteroidov.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja pri zdravljenju KOPB

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) je bila tri leta trajajoča študija, katere cilj je bil pri bolnikih s KOPB oceniti učinek zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom (FP) 50 mikrogramov /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 z KOPB z izhodiščnim (pred uporabo bronhodilatatorja) FEV₁ < 60% pričakovane normalne vrednosti so bili randomizirano razporejeni v dvojno slepe skupine. V času študije je bilo bolnikom dovoljeno uporabljati običajna zdravila za zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in dolgo delujočih sistemskih kortikosteroidov. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, če so zdravilo, ki je bilo predmet študije morda prenehali jemati. Primarni cilj študije je bil ugotoviti zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih uporabe salmeterol/FP v primerjavi s placebom.

	placebo N = 1.524	salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	salmeterol + FP 50/500 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 tveganja v primerjavi s placebom, (IZ) p-vrednost	/	0,879 (0,73 do 1,06) 0,180	1,060 (0,89 do 1,27) 0,525	0,825 (0,68 do 1,00) 0,052 ¹
Razmerje tveganja salmeterol + FP 50/500 v primerjavi s posameznimi komponentami (IZ) p-vrednost	/	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64 do 0,93) 0,007	/
¹ p-vrednost je neznačilna po 2 vmesnih analizah primerjave primarne učinkovitosti iz log-rank testa, stratificiranega glede na kadilski status				

Izkazan je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterol/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 teku 3 let umrli zaradi s KOPB povezanih vzrokov, je znašal 6,0% pri placebu, 6,1% pri salmeterolijevem ksinafoatu, 6,9% pri FP in 4,7% pri salmeterol/FP.

Srednje število zmernih do hudih poslabšanj na leto se je signifikantno značilno zmanjšalo pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol/FP v primerjavi s salmeterolom, FP in placebom (srednja vrednost v skupini, ki je prejela salmeterol/FP je 0,85 v primerjavi z 0,97 v skupini, ki je prejela salmeterol, 0,93 v skupini ki je prejela FP in 1,13 v placebo skupini). Te podatke lahko prevedemo kot zmanjšanje števila zmernih do hudih poslabšanj za 25% (95% IZ 19% do 31%; $p < 0,001$) v primerjavi s placebom. Salmeterol/FP je v primerjavi s salmeterolom zmanjšal število poslabšanj za 12% (95% IZ 5% do 19%; $p = 0,002$) in v primerjavi s FP za 9% (95% IZ 1% do 16%; $p = 0,024$). Salmeterol in FP sta v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala število poslabšanj, in sicer salmeterol za 15% (95% IZ 7% do 22%; $p < 0,001$) in FP za 18% (95% IZ 11% do 24%; $p < 0,001$) FP.

Z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), je bila v primerjavi s placebom izboljšana pri vseh oblikah aktivnega zdravljenja. Povprečna vrednost izboljšanja v dobi 3 let za salmeterol/FP je v primerjavi s placebom znašala -3,1 enote (95% IZ -4,1 do -2,1; $p < 0,001$). V primerjavi s salmeterolom je izboljšanje znašalo -2,2 enoti ($p < 0,001$) in v primerjavi s FP -1,2 enoti ($p = 0,017$). Zmanjšanje -4 enote velja kot klinično pomembno.

Ocenjena triletna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka zdravila je bila za placebo 12,3%, za salmeterol 13,3%, za FP 18,3% in za salmeterol/FP 19,6% (razmerje tveganja za salmeterol/FP v primerjavi s placebom: 1,64; 95% IZ 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Porasta s pljučnico povezanih smrti ni bilo; v času zdravljenja je bilo število primarno pljučnici pripisanih smrti sledeče: 7 pri placebu, 9 pri salmeterolu, 13 za FP in 8 za salmeterol/FP. Ni bilo statistično pomembne razlike v verjetnosti za zlom kosti (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP in 6,3% salmeterol/FP); razmerje tveganja za salmeterol/FP v primerjavi s placebom: 1,22 (95% IZ: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

S placebom nadzorovana klinična preskušanja, ki so trajala 6 oziroma 12 mesecev, so pokazala, da se z redno uporabo salmeterola/FP 50 mikrogramov/500 mikrogramov izboljša pljučna funkcija, ublaži zasoplost in zmanjša pogostnost uporabe olajševalca (zdravila, ki zmanjšuje občutek težkega dihanja).

Študiji SCO40043 in SCO100250 sta bili randomizirani, dvojno slepi, replicirani študiji vzporednih skupin. Primerjali sta vpliv salmeterola/FP 50 mikrogramov/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 FEV₁ 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.

Preskušanje je imelo 4-tedensko obdobje uvajanja. Med obdobjem uvajanja so vsi bolniki vključeni v "odprti" del preskušanja prejeli salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov za standardizacijo farmakoterapije KOPB in stabilizacijo bolezni pred randomizacijo v 52-tedensko obdobje "slepega" dela preskušanja raziskovanega zdravila. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov (celotni ITT $n = 776$) ali salmeterol (celotni ITT $n = 778$). Pred obdobjem uvajanja so bolniki prenehali uporabljati predhodna zdravila za KOPB razen kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Med obdobjem zdravljenja ni bila dovoljena sočasna uporaba inhaliranih

dolgodelujočih bronhodilatatorjev (agonistov adrenergičnih receptorjev beta, antiholinergikov), kombiniranih zdravil z ipratropijem in salbutamolom, peroralnih agonistov adrenergičnih receptorjev beta in zdravila s teofilinom. Za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB je bila dovoljena uporaba kortikosteroidov za peroralno uporabo in antibiotikov s specifičnimi smernicami za njihovo uporabo.

Rezultati obeh študij so pokazali, da je zdravljenje s salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov doseglo statistično značilno manjši letni delež zmernih/hudih poslabšanj KOPB kot zdravljenje s salmeterolom (SCO40043: 1,06 in 1,53 na preiskovanca na leto, razmerje deležev 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ): od 0,58 do 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 in 1,59 na preiskovanca na leto, razmerje deležev 0,70, 95 % IZ: od 0,58 do 0,83, $p < 0,001$). Izsledki glede sekundarnih parametrov učinkovitosti (čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja, letni delež poslabšanj, ki so zahtevala peroralne kortikosteroide, in predodmerni jutranji (dopoldanski) FEV₁) so bili značilno v korist salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan pred salmeterolom. Značilnosti neželenih učinkov so bile v skupini s salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan podobne kot v skupini s salmeterolom, z izjemo večje incidence pljučnic in znanih lokalnih učinkov (kandidoze in disfonije). S pljučnico povezane dogodke so v skupini s salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan zabeležili pri 55 (7 %) preiskovancih, v skupini s salmeterolom pa pri 25 (3 %) preiskovancih. Kot kaže, je večja incidenca zabeleženih pljučnic s salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan podobne velikosti kot incidenca, opisana po zdravljenju s salmeterol/FP 50 mikrogramov/500 mikrogramov dvakrat na dan v študiji TORCH.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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 giblje po enkratnem odmerku približno od 5 do 11 % dostavljenega odmerka iz inhalatorja, odvisno od uporabljenega pripomočka za inhalacijo. Pri bolnikih z astmo ali KOPB 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 porazporeditev 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 neznaten. 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S študijami na živalih (ločeno dajanje salmeterol ksinafoata in flutikazonpropionata) so ugotovili, da edino skrb glede varnosti uporabe pri ljudeh predstavljajo učinki, povezani s poudarjenim farmakološkim delovanjem.

S študijami toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je bilo dokazano, da lahko kortikosteroidi povzročijo pojav malformacij (razcepljeno nebo, malformacije skeleta), vendar pa se zdi, da ti eksperimentalni rezultati nimajo pomena za človeka (pri uporabi priporočenih odmerkov). Študije, izvedene s salmeterol ksinafoatom na živalih, so pokazale embriofetalno toksičnost 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 kortikosteroidi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odpiranju: 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Inhalator shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje en inhalator zdravila LifsarPulmoJet s 60 odmerki. Telo inhalatorja je sive in bele barve s sivim osnovnim delom in ustnikom, belim pokrovčkom in vijoličnim ali sivim spodnjim delom. Narejen je iz šestih različnih plastičnih materialov: polipropilena/polietilena/akrilonitril butadien stirena/termoplastičnega elastomera/polibutilen tereftalata in silicija.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/16/02239/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 4. 2017