

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov/50 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov/125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov/250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Odmerjena količina (en vpih iz ventila) vsebuje:

25 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 50, 125 ali 250 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz ustnika sprožilnika) 23 mikrogramov salmeterola in 46, 115 ali 230 mikrogramov flutikazonpropionata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom

Vsebnik pod tlakom vsebuje homogeno suspenzijo.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov / 50 mikrogramov: Vsebniki pod tlakom so vstavljeni v plastične sprožilnike, ki imajo vgrajeno razpršilno odprtino ter so opremljeni z lila zaščitnimi pokrovčki.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov / 125 mikrogramov: Vsebniki pod tlakom so vstavljeni v plastične sprožilnike, ki imajo vgrajeno razpršilno odprtino ter so opremljeni z vijoličastimi zaščitnimi pokrovčki.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov / 250 mikrogramov: Vsebniki pod tlakom so vstavljeni v plastične sprožilnike, ki imajo vgrajeno razpršilno odprtino ter so opremljeni s temno vijoličastimi zaščitnimi pokrovčki.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je uporaba kombiniranega zdravila (kombinacije dolgodelujočega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev in inhalacijskega kortikosteroida) primerna: :

- pri bolnikih, katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in občasno uporabo (po potrebi) kratkodelujočega inhalacijskega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev niso zadostno nadzorovani,

ali

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pot uporabe: za inhaliranje.

Bolnikom je treba pojasniti, da bodo optimalne koristi zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel prejeli le, če ga bodo uporabljali vsakodnevno, tudi takrat, ko nimajo simptomov bolezni.

Bolniki morajo biti pod rednim zdravniškim nadzorom, da bodo ves čas zdravljenja prejeli optimalno jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel. Jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel sme spremeniti 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 učinkovin dvakrat na dan, se lahko v naslednji fazi zdravljenja poskusi z uporabo inhalacijskega kortikosteroida samega.** Bolnikom, ki potrebujejo zdravljenje z dolgodelujočim agonistom β_2 -adrenergičnih receptorjev, se alternativno lahko predpiše uporaba zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel 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 Mebel, ki vsebuje odmerek flutikazonpropionata, primeren resnosti bolezni. Opomba: zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel 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 β_2 -adrenergičnih receptorjev in/ali kortikosteroida.

Priporočeni odmerki:

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši:

- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan, ali
- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 125 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan, ali
- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 250 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 kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat kot začetnega vzdrževalnega zdravljenja. V takšnih primerih je priporočeni začetni odmerek dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan. Ko je astma pod nadzorom, 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 Mebel ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme. Jakost zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel 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 smejo prejeti otroci z zdravilom Salmeterol/flutikazon Mebel, je 100 mikrogramov dvakrat na dan.

Otroci, mlajši od 12 let, imajo lahko težave z uskladitvijo sprožitve inhalatorja in vdihom. Priporočljivo je, da bolniki, ki imajo težave oz. pri katerih je verjetno, da bodo imeli težave s koordinacijo sprožitve inhalatorja in vdiha, uporabijo podaljšek (glejte spodaj, *Bolniki s težavami pri usklajevanju sprožitve inhalatorja z vdihom*).

Otroci, mlajši od 4 let:

Varnost in učinkovitost zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel pri otrocih, mlajših od 4 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s težavami pri usklajevanju sprožitve inhalatorja z vdihom

Priporočljivo je, da bolniki, ki imajo težave oz. pri katerih je verjetno, da bodo imeli težave s koordinacijo sprožitve inhalatorja in vdiha, uporabijo podaljšek.

Klinična študija je pokazala, da imajo pediatrični bolniki, ki uporabljajo podaljšek, podobno izpostavljenost kot odrasli, ki podaljška ne uporabljajo, in podobno kot pediatrični bolniki, ki uporabljajo Diskus. To potrjuje, da podaljški kompenzirajo slabo tehniko vdihavanja (glejte poglavje 5.2). Z zdravilom zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel se lahko uporablja izključno pripomoček AeroChamber Plus. Bolnike je treba naučiti pravilne uporabe inhalatorja in inhalacijskega podaljška ter skrbi zanj. Tehniko bolnikove uporabe je treba preveriti, da se zagotovi optimalen vnos inhaliranega zdravila v pljuča. **Bolniki morajo še naprej uporabljati isto znamko pripomočka, saj lahko zamenjava med pripomočki povzroči spremembe v odmerku, dostavljenem 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 Mebel 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. Inhalator je namenjen za uporabo v pokončnem položaju.

Preizkus inhalatorja:

Pred prvo uporabo mora bolnik preveriti delovanje. Z rahlim stiskom ob straneh snage pokrovček ustnika in inhalator prime s palcem in kazalcem (s palcem na spodnjem delu inhalatorja pod ustnikom). Da se bolnik prepriča, da inhalator deluje, ga mora dobro pretresti, usmeriti ustnik stran od sebe in trdno pritisniti na vsebnik pod tlakom, da se odmerek sprosti v zrak. Te korake mora ponoviti še drugič, in sicer tako, da inhalator pretrese, preden sproži še drugi odmerek v zrak. Pred prvo uporabo inhalatorja je treba v zrak sprožiti skupno dva odmerka.

Če inhalator ni bil uporabljen en teden ali več, ali pa se je inhalator zelo ohladil (pod 0° C), je potrebno odstraniti pokrovček ustnika, dobro pretresti inhalator in sprostiti dva odmerka v zrak.

Uporaba Inhalatorja:

1. Bolnik naj z rahlim stiskom ob straneh sname pokrovček ustnika.
2. Preveri naj, če sta notranjost in zunanost inhalatorja, vključno z ustnikom, čisti in brez prostih delcev.
3. Inhalator naj dobro pretrese, da odstrani morebitne proste delce in je vsebina inhalatorja enakomerno premešana.
4. Inhalator naj prime s palcem in kazalcem (s palcem na spodnjem delu inhalatorja pod ustnikom, s kazalcem pa na zgornjem delu inhalatorja) in ga drži v pokončnem položaju.
5. Izdihne naj, kolikor le lahko. Ustnik naj vstavi v usta med zobe in ga objame z ustnicami, ne da bi vanj ugriznil.
6. Tik po začetku vdih skozi usta naj bolnik odločno pritisne na zgornji del inhalatorja, da sprost zdravilo, medtem pa naj nadaljuje z enakomernim in globokim vdihom.
7. Nato naj zadrži dih, vzame inhalator iz ust in odmakne prst z zgornjega dela inhalatorja. Zadržuje naj dih, dokler more.
8. Za drugi vpih zdravila, če je potreben, naj drži inhalator v pokončnem položaju, počaka približno pol minute in ponovi korake, opisane pod zaporednimi številkami od 3 do 7.
9. Bolnik naj ustnik takoj po uporabi zaščiti s pokrovčkom, tako da pokrovček najprej namesti na ustnik, potem pa nanj pritisne, da se zaskoči. Pri tem ni treba uporabiti pretirane sile, sliši se klik, ko se pokrovček zaskoči.

POMEMBNO

Pri korakih, opisanih pod zaporednimi številkami 5, 6 in 7, bolnik ne sme hiteti. Pomembno je, da začne tik pred uporabo inhalatorja dihati čim bolj počasi. Na začetku naj postopek jemanja nekajkrat vadi pred ogledalom. Če opazi, da z vrha inhalatorja ali iz kotičkov ust uhaja "meglica", mora korake, opisane od zaporedne številke 3 naprej, ponoviti.

Bolniki naj si po vsakem odmerku zdravila usta splaknejo z vodo in vodo izpljunejo in/ali naj si umijejo zobe, da bodo čim bolj zmanjšali tveganje za orofaringealno kandidozo in hripavost.

Čiščenje (podrobno razloženo tudi v navodilu za uporabo):

Bolnik naj inhalator očisti vsaj enkrat tedensko.

1. Sname naj pokrovček ustnika.
2. Kovinskega vsebnika pod tlakom ne sme odstraniti iz plastičnega ohišja.
3. Notranjost in zunanost ustnika ter površino plastičnega ohišja naj obriše s suho krpo ali papirnati robčkom.
4. Po čiščenju naj na ustnik pravilno namesti pokrovček. To ne zahteva velike sile; pokrovček se mora zaskočiti s klikom.

NE POMIVAJTE IN NE POTAPLJAJTE V VODO INHALATORJA ALI NJEGOVIH DELOVNJEGOVIH DELOV.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost (alergija) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel 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 svoj inhalator za lajšanje akutnih astmatičnih napadov (akutnih poslabšanj astme) vedno na razpolago.

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

Med zdravljenjem z zdravilom Salmeterol/flutikazon Mebel lahko pride do resnih, z astmo povezanih neželenih učinkov, in poslabšanj 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 Mebel poslabšajo.

Večja potreba po uporabi zdravila za olajšanje (kratkodelujočega bronhodilatatorja) ali manjši odziv na zdravilo za olajšanje kažeta na slabšo nadzorovanost astme. Takšni bolniki potrebujejo ustrezno zdravniško obravnavo.

Nenadno in progresivno poslabšanje nadzorovanosti astme je lahko življenjsko ogrožujoče. 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 Mebel. Pomembno je, da so bolniki po zmanjšanju odmerka pod rednim zdravniškim nadzorom. Uporablja naj se najnižji še učinkoviti odmerek zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel (glejte poglavje 4.2).

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

Tako kot vsa inhalacijska zdravila, ki vsebujejo kortikosteroide, je treba tudi zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo in glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihal. Nemudoma je treba uvesti ustrezno zdravljenje, če je potrebno.

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel lahko pri velikih terapevtskih odmerkih v redkih primerih povzroči aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter blago prehodno zmanjšanje serumskega kalija. Zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hudo kardiovaskularno bolezen ali motnje srčnega ritma in pri bolnikih s sladkorno boleznijo, hipertiroidizmom (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 in težkega dihanja takoj po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel je treba takoj prekiniti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti druge oblike zdravljenja.

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z β_2 agonisti, npr. tremorju, palpitacijah in glavobolu, ki pa so ponavadi prehodni in se med rednim zdravljenjem zmanjšajo.

Sistemske učinke 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, z njim povezane telesne 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) (glejte podnaslov *Pediatrična populacija*, spodaj, za informacije o sistemskih učinkih inhalacijskih kortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih). **Pomembno je torej, da so bolniki pod rednim zdravniškim nadzorom in da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost bolezni.**

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z velikimi 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 < 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.

Sistemska absorpcija salmeterola in flutikazonpropionata v veliki meri poteka skozi pljuča. Ker uporaba distančnika z odmernim inhalatorjem pod tlakom poveča dovajanje zdravila v pljuča, je treba upoštevati, da bi to lahko povzročilo povečanje 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 posebno previdno in jim redno kontrolirati delovanje nadledvične žleze. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Takšno možnost rezidualne okvare je potrebno vedno upoštevati pri urgentnih in načrtovanih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres. Morda bo potrebno ustrezno kortikosteroidno zdravljenje. Pred načrtovanimi posegi bo o obsegu okvare nadledvične žleze morda potrebno pridobiti mnenje ustreznega specialista.

Ritonavir lahko znatneje 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 kortikosteroidnih 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 kg/m²) in bolniki z zelo hudo boleznijo (FEV₁ < 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 Mebel ponovno ovrednotiti. Varnost in učinkovitost zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel nista bili potrjeni pri bolnikih s KOPB, zato to zdravilo 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 topikalni uporabi kortikosteroidov so poročali o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Pediatrična populacija

Tveganje sistemskih učinkov je lahko še zlasti veliko pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ki prejemajo velike odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1000 mikrogramov/dan). Pojavijo se lahko sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Med možnimi sistemskimi neželenimi učinki so Cushingov sindrom, z njim povezane telesne 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. Potrebno je razmisliti o napotitvi otroka ali mladostnika k pediatričnemu pulmologu.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci β -adrenergičnih receptorjev lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek salmeterola. Pri bolnikih z astmo se je treba izogibati uporabi tako neselektivnih kot selektivnih antagonistov β -adrenergičnih receptorjev, razen v primerih, ko je njihova uporaba utemeljena in nujno potrebna. Zdravljenje z β_2 -agonistom lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Ta neželeni učinek se lahko poveča ob sočasnem zdravljenju s ksantinskimi derivati, kortikosteroidi in diuretiki, zato je potrebna posebna previdnost pri akutni hudi astmi..

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

Flutikazonpropionat

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene zelo nizke koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in velikega sistemskega očistka s citokromom CYP3A4 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 CYP3A4) 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. Sočasni uporabi flutikazonpropionata in ritonavirja se je torej potrebno izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad povečanim tveganjem za pojav sistemskih glukokortikoidnih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili vključeni v manjšo študijo, so ugotovili, da se je zaradi ketokonazola (nekoliko manj močan zaviralec CYP3A) izpostavljenost flutikazonpropionatu po eni sami inhalaciji 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 CYP3A, kot so itrakonazol in zdravila, ki vsebujejo kobicistat, ter z zmernimi zaviralci CYP3A, kot je eritromicin, se tudi pričakuje, da se bosta sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov povečala. Kombinacijam se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno večje tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

SalmeterolMočni 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 dojenjePlodnost

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

Nosečnost

Večje število podatkov o uporabi salmeterola ali flutikazonpropionata pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njuno malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja po uporabi agonistov β_2 -adrenergičnih receptorjev in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel 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 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 Mebel, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat; pričakujemo lahko enako vrsto in resnost neželenih učinkov, kot pri posameznih učinkovinah. Zaradi sočasne uporabe obeh 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 $< 1/1000$), ter neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz podatkov kliničnih preskušanj. Pogostnost pri placebu ni bila upoštevana.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza ustne votline in žrela pljučnica bronhitis kandidoza požiralnika	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, z njim povezane telesne 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 vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih) depresija, agresivnost (pretežno pri otrocih)	občasni občasni redki ter ni znano
Bolezni živčevja	glavobol tremor	zelo pogosti ¹ občasni
Očesne bolezni	katarakta glavkom zamegljen vid	občasni redki ⁴ ni znano ⁴
Srčne bolezni	palpitacije tahikardija	občasni občasni

	aritmije (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami) atrijska fibrilacija angina pektoris	redki občasni občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis draženje žrela hripavost/disfonija sinusitis paradokсни bronhospazem	zelo pogosti ^{2,3} 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 artralgija 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 β_2 -adrenergičnih receptorjev, 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 in težkega dihanja takoj po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel je treba takoj prekiniti, 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 ter redko požiralnika. Oboje, hripavost in pojavnost kandidoze ustne votline in žrela, se lahko ublaži z izpiranjem ust z vodo in/ali umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatska kandidoza ustne votline in žrela se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Salmeterol/flutikazon Mebel, zdravi s topikalnimi protiglivičnimi zdravili.

Pediatrična populacija

Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, z njim povezane telesne 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 zdravila Salmeterol/flutikazon Mebel med kliničnimi preskušnji ni, vendar pa so v nadaljevanju podani podatki o prevelikem odmerjanju posamezne učinkovine:

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, zvišanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če se mora zdravljenje z zdravilom Salmeterol/flutikazon Mebel prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista β -adrenergičnih receptorjev, bo morda potrebno zagotoviti ustrezno nadomestno zdravljenje s kortikosteroidom. Lahko se pojavi tudi hipokaliemija, zato je treba kontrolirati koncentracijo 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 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 inhaliranega flutikazonpropionata: Kontrolirati je potrebno nadledvično rezervo in potrebno je lahko zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom. Po stabilizaciji je treba zdravljenje nadaljevati z inhaliranim kortikosteroidom v priporočenem odmerku. Glejte poglavje 4.4: tveganje za supresijo nadledvične žleze.

V primeru akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata je treba zdravljenje z zdravilom Salmeterol/flutikazon Mebel nadaljevati, in sicer v ustreznem odmerku za obvladanje simptomov.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, Inhalacijski adrenergiki, Adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov.
oznaka ATC: R03AK06

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Salmeterol/flutikazon Mebel kot učinkovini 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 kortikosteroidov redkejši.

Klinična učinkovitost in varnostKlinična preskušanja inhalacijske suspenzije pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom pri zdravljenju astme

V dvanajstmesečni študiji (GOAL; "Gaining Optimal Asthma Control"), v katero je bilo vključenih 3416 odraslih in mladostnikov s perzistentno astmo, so varnost in učinkovitost inhalacijske suspenzije pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom primerjali z uporabo inhalacijskega kortikosteroida (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 z inhalacijsko suspenzijo pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom dosežen nadzor astme pri večjem številu bolnikov kot pa pri zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom samim. V primerjavi z inhalacijskim kortikosteroidom samim so bili tudi učinki zdravljenja z inhalacijsko suspenzijo pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom na splošno doseženi prej in pri nižjem odmerku inhalacijskega kortikosteroida.

Z inhalacijsko suspenzijo pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom 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 z inhalacijsko suspenzijo pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom 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 z inhalacijsko suspenzijo pod tlakom s salmeterolom in flutikazonom oziroma po 23 dneh zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom.

Povzetek rezultatov študije:

Odstotek bolnikov, pri katerih je bila dosežena dobra nadzorovanost* (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 %
Majhen odmerek inhalacijskega kortikosteroida (≤ 500 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
Srednji odmerek inhalacijskega kortikosteroida ($> 500-1000$ mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %
Skupni rezultati po vseh 3 stopnjah zdravljenja	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobra nadzorovanost (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 kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat v odmerku 50/100 mikrogramov 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 dveh vpihov dvakrat na dan (dvojnega odmerka) salmeterola in flutikazona v obliki inhalacijske suspenzije pod tlakom v trajanju dveh tednov. Študija je pokazala, da se je pri podvojitvi odmerka posamezne jakosti salmeterola in flutikazona v inhalacijski suspenziji pod tlakom v času do 14 dni nekoliko povečala pojavnost z agonisti β -adrenergičnih receptorjev povezanih neželenih učinkov (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 %]), pojavnost z inhalacijskimi kortikosteroidi povezanih neželenih učinkov (npr. oralna kandidoza; 6 [6 %] v primerjavi s 16 [8 %], hripavost; 2 [2 %] v primerjavi s 4 [2 %]) pa je ostala podobna kot pri uporabi ene inhalacije dvakrat na dan. Pri odločanju za podvojitev odmerka salmeterola/flutikazona v inhalacijski suspenziji pod tlakom pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkotrajno zdravljenje (do 14 dni) z inhalacijskim kortikosteroidom, mora zdravnik upoštevati možnost nekoliko večje pojavnosti z agonisti β -adrenergičnih receptorjev povezanih neželenih učinkov.

Astma

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

Preskušanje SMART (*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*) je bila 28-tedenska študija v ZDA, ki je ocenjevala varnost salmeterola v primerjavi s placebom, ki je bil dodan običajnemu zdravljenju, pri odraslih in mladostnikih. Čeprav ni bilo značilnih razlik v primarno opazovanem dogodku, ki je obsegal skupno število smrti zaradi dihalnih vzrokov in smrtno nevarnih dogodkov zaradi dihalnih vzrokov, je študija pokazala značilno več z astmo povezanih smrti pri bolnikih, zdravljenih s salmeterolom (13 smrti med 13 176 bolniki, ki so prejeli salmeterol, in 3 smrti med 13 179 bolniki, ki so prejeli placebo). Študija ni bila načrtovana za oceno vpliva sočasne uporabe inhalacijskih kortikosteroidov (IKS) in izhodiščno je uporabo IKS navajalo le 47 % preiskovancev.

Varnost in učinkovitost kombinacije salmeterol-flutikazonpropionat (salmeterol-FP) v primerjavi s samim flutikazonpropionatom (FP) pri astmi

Izvedli so dve multicentrični, 26-tedenski študiji za primerjavo varnosti in učinkovitosti kombinacije salmeterol-FP v primerjavi s samim FP: eno pri odraslih in mladostnikih (preskušanje AUSTRI) in drugo pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 11 let (preskušanje VESTRI). Preiskovanci v obeh študijah so imeli zmerno do hudo persistentno astmo in anamnezo z astmo povezanih sprejemov v bolnišnico ali poslabšanj astme v zadnjem letu. Primarni cilj obeh študij je bil ugotoviti, ali je dodatek LABA zdravljenju z IKS (salmeterol-FP) neinferioren samemu IKS (FP), kar zadeva tveganje za resne z astmo povezane dogodke (z astmo povezan sprejem v bolnišnico, endotrahealna intubacija oz. smrt). Sekundarni cilj učinkovitosti v teh dveh študijah je bilo ovrednotenje, ali je kombinacija IGK/LABA (salmeterol-FP) superiorna zdravljenju s samim IGK (FP), kar zadeva huda poslabšanja astme (opredeljena kot poslabšanje astme, ki zahteva vsaj 3-dnevno uporabo sistemski kortikosteroidov, ali z astmo povezan sprejem v bolnišnico oz. pregled na oddelku za nujno pomoč s potrebo po sistemskih kortikosteroidih).

Skupno je bilo v preskušanju AUSTRI randomiziranih in je prejelo zdravljenje 11 679 preiskovancev, v preskušanju VESTRI pa 6208 preiskovancev. Kar zadeva primarni opazovani dogodek varnosti, je bila v obeh preskušanjih dosežena neinferiornost (glejte spodnjo preglednico).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP sam (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP sam (n = 3101)
Sestavljeni opazovani dogodek (z astmo)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)

povezan sprejem v bolnišnico, endotrahealna intubacija ali smrt)				
Razmerje ogroženosti salmeterol-FP/FP (95 % IZ)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Z astmo povezan sprejem v bolnišnico	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

^a Če je bila zgornja meja 95-odstotnega intervala ocene relativnega tveganja manj kot 2,0, je bila s tem ugotovljena neinferiornost.

^b Če je bila zgornja meja 95-odstotnega intervala ocene relativnega tveganja manj kot 2,675, je bila s tem ugotovljena neinferiornost.

Kar zadeva sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti, je bilo v obeh študijah s salmeterolom-FP ugotovljeno zmanjšanje časa do prvega poslabšanja astme v primerjavi s FP, vendar je bila razlika statistično značilna le v preskušanju AUSTRI:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP sam (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP sam (n = 3101)
Število preiskovancev 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

V preskušanju SAM101667 pri 158 otrocih, starih od 6 do 16 let s simptomatsko astmo, je bila kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat za obvladanje simptomov in ureditev pljučne funkcije enako učinkovita kot podvojitve odmerka flutikazonpropionata. Ta študija ni bila načrtovana za preučitev vpliva na poslabšanja.

V preskušanju, v katerega so bili randomizirani otroci, stari od 4 do 11 let [n = 428], so salmeterol/flutikazonpropionat prašek za inhaliranje (DISKUS) (50/100 mikrogramov, ena inhalacija dvakrat na dan) primerjali s salmeterol/flutikazonpropionatom v inhalacijski suspenziji pod tlakom (25/50 mikrogramov, dva vpiha dvakrat na dan) v 12-tedenskem obdobju zdravljenja. Korigirana povprečna sprememba povprečnega največjega jutranjega ekspiracijskega pretoka v obdobju od 1. do 12. tedna je bila v primerjavi z izhodiščem 37,7 l/min v skupini DISKUS in 38,6 l/min v skupini inhalacijske suspenzije pod tlakom. V obeh terapevtskih skupinah so opazili tudi izboljšanje glede uporabe rešilnega zdravila in številu dni in noči brez simptomov.

Izvedena je bila multicentrična, 8-tedenska, dvojno slepa študija za oceno varnosti in učinkovitosti salmeterol-FP odmernega inhalatorja pod tlakom (25/50 mikrogramov, ena ali dve inhalaciji dvakrat na dan) v primerjavi s samim FP (50 mikrogramov, ena ali dve inhalaciji dvakrat na dan) pri japonskih pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 4 leta) z infantilno bronhialno astmo. Dvojno slepo obdobje študije je zaključilo 99 % (148/150) bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje salmeterola-FP, in 95 % (142/150) bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje FP. Varnost dolgotrajnega zdravljenja s salmeterol-FP inhalatorjem z odmerjenimi odmerki (25/50 mikrogramov, ena ali dve inhalaciji dvakrat na dan) je bila ocenjena v 16-tedenskem odprtem podaljšanem obdobju

zdravljenja. Podaljšano obdobje zdravljenja je zaključilo 93 % (268/288) bolnikov. Študija ni uspela doseči primarnega končnega cilja učinkovitosti kot povprečne spremembe glede na izhodišče v celokupni oceni simptomov astme (dvojno slepo obdobje). Ni pokazala statistično pomembne superiornosti (razlike) v korist salmeterola-FP v primerjavi s samim FP (95-odstotni IZ [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Ni bilo jasnih razlik v varnostnem profilu med salmeterolom-FP in samim FP (8-tedensko dvojno slepo obdobje). Poleg tega pri uporabi salmeterola-FP v 16-tedenskem odprtem podaljšanem obdobju niso ugotovili nobenih novih varnostnih signalov. Podatki o učinkovitosti in varnosti salmeterola-FP vseeno ne zadostujejo za določitev razmerja med koristmi in tveganji uporabe salmeterola-FP pri otrocih, mlajših od 4 let.

Zdravila, ki vsebujejo flutikazonpropionat, pri zdravljenju astme med nosečnostjo

Izvedena je bila opazovalna retrospektivna epidemiološka kohortna študija, za katero je bila uporabljena elektronska zdravstvena dokumentacija iz Velike Britanije. Namen študije je bil oceniti tveganje za resne prirojene malformacije (RPM) po izpostavljenosti FP samemu in kombinaciji salmeterol-FP v prvem trimesečju nosečnosti v primerjavi z izpostavljenostjo IKS, ki ne vsebujejo FP. Študija ni vključevala primerjave s placebom.

Kohorta z astmo je zajela 5362 nosečnosti z izpostavljenostjo IKS v prvem trimesečju in ugotovili so 131 RPM; 1612 nosečnosti (30 %) je bilo izpostavljenih FP ali kombinaciji salmeterol-FP in med temi so ugotovili 42 RPM. Pri izpostavljenih ženskah z zmerno astmo je bilo prilagojeno razmerje obetov za RPM, odkrite do 1 leta, 1,1 (95-odstotni IZ: 0,5-2,3) med izpostavljenimi FP in izpostavljenimi drugim IKS (ne FP), pri ženskah z izrazito do hudo astmo pa 1,2 (95-odstotni IZ: 0,7-2,0). Med ženskami, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene samemu FP, in tistimi, ki so bile v tem obdobju izpostavljene kombinaciji salmeterol-FP, niso ugotovili razlike v tveganju za RPM. Absolutna tveganja za RPM so med stratumi izrazitosti astme segala od 2,0 do 2,9 na 100 nosečnosti, izpostavljenih FP. To je primerljivo rezultatom študije 15 840 nosečnosti, neizpostavljenih zdravilom za astmo v podatkovni zbirki *General Practice Research Database* (2,8 RPM 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 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 (1150 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 neaktivnega presnovka 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.

Pediatrična populacija

Pri 31 otrocih z blago astmo, starih od 4 do 11 let, so ocenjevali vpliv 21-dnevnega zdravljenja z zdravilom salmeterol/flutikazon v inhalacijski suspenziji pod tlakom 25 mikrogramov/50 mikrogramov (2 vpiha dvakrat na dan s podaljškom ali brez) ali z zdravilom salmeterol/flutikazon v prašku za inhaliranje (Diskus), 50 mikrogramov/100 mikrogramov (1 vdih dvakrat na dan). Sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu z zdravilom salmeterol/flutikazon inhalacijski suspenziji pod tlakom s podaljškom (107 pg hr/ml [95 % interval zaupanja (IZ): 45,7, 252,2]) je bila podobna kot z zdravilom salmeterol/flutikazon v prašku za inhaliranje (Diskus) (138 pg hr/ml [95 % IZ: 69,3, 273,2]), z zdravilom salmeterol/flutikazon inhalacijska suspenzija pod tlakom 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 zdravilom salmeterol/flutikazon v inhalacijski suspenziji pod tlakom brez podaljška 126 pg hr/ml (95 % IZ: 70, 225), z zdravilom salmeterol/flutikazon v inhalacijski suspenziji pod tlakom s podaljškom 103 pg hr/ml (95 % IZ: 54, 200) in z zdravilom salmeterol/flutikazon prašek za inhaliranje (Diskus) 110 pg hr/ml [95 % IZ: 55, 219]).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S študijami na živalih (ločeno dajanje salmeterola 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 glukokortikosteroidi 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 salmeterolom na živalih, so pokazale embriofetalno toksičnost le pri veliki 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 glukokortikoidi. Ne salmeterolijev ksinafoat ne 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

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. V vsebniku se nahaja tekočina pod tlakom. Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C in zavarujte pred neposredno sončno svetlobo. Vsebnika ne predirajte ali sežigajte, tudi ko je navidezno 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 zatesnjen z odmernim ventilom. Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov / 50 mikrogramov: Vsebniki pod tlakom so vstavljeni v sprožilnike iz polipropilena, ki imajo razpršilno šobo in so opremljeni s pokrovčki za zaščito pred prahom iz polipropilena v lila barvi.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov / 125 mikrogramov: Vsebniki pod tlakom so vstavljeni v sprožilnike iz polipropilena, ki imajo razpršilno šobo in so opremljeni s pokrovčki za zaščito pred prahom iz polipropilena v vijoličasti barvi.

Salmeterol/flutikazon Mebel 25 mikrogramov / 250 mikrogramov: Vsebniki pod tlakom so vstavljeni v sprožilnike iz polipropilena, ki imajo razpršilno šobo in so opremljeni s pokrovčki za zaščito pred prahom iz polipropilena v temno vijoličasti barvi.

En vsebnik pod tlakom vsebuje 120 sprožitov (vpihov).

Pakiranje vsebuje 1 inhalator.

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

Mebel S.r.l.
Via Cavour 107
Villafranca di Verona
37062, Italija

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

H/25/03266/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.12.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 4. 2025