

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani
AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka odmjerna doza AirFluSal Forspira sadrži:

za 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:

50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 250 mikrograma flutikazonpropionata.

To odgovara inhalacijskoj dozi od:

45 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 233 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat: 12,20 mg po odmjernoj dozi.

Svaka odmjerna doza AirFluSal Forspira sadrži:

za 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:

50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 500 mikrograma flutikazonpropionata.

To odgovara inhalacijskoj dozi od:

45 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 465 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat: 11,95 mg po odmjernoj dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.

Bijeli, homogeni prašak.

Dozirani prašak, koji se nalazi u blisteru, isporučuje se putem ljubičastog plastičnog inhalatora za suhi prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

AirFluSal Forspiro se koristi u uobičajenom liječenju astme, za koju je indicirana primjena kombinacijskog lijeka (dugodjelujućeg β_2 -agonista i inhalacijskog kortikosteroida):

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajuće kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi β_2 -agonistima kratkog djelovanja

ili

- u bolesnika koji su već postigli odgovarajuću kontrolu astme kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i β_2 -agonista dugog djelovanja.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

AirFluSal Forspiro se koristi u simptomatskom liječenju bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) koji imaju $FEV_1 < 60$ % od predviđene normale (prije primjene

bronhodilatatora) i učestalim egzacerbacijama u anamnezi te imaju značajne simptome unatoč redovitom liječenju bronhodilatatorima.

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene:

AirFluSal Forspiro primjenjuje se samo u dišne putove.

Bolesnike treba uputiti da se AirFluSal Forspiro mora upotrebljavati svaki dan za optimalni učinak, čak i onda kada nemaju simptome.

Liječnik treba redovito procjenjivati stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu terapijsku dozu lijeka AirFluSal Forspiro. Jačinu doze može mijenjati samo liječnik.

Dozu je potrebno titrirati na najmanju djelotvornu terapijsku dozu koja je potrebna za održavanje kontrole simptoma astme. Kada se postigne kontrola simptoma astme najmanjom jačinom salmeterol/flutikazonpropionata dva puta na dan, može se pokušati liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom.

Kao alternativa, bolesnike kojima je potrebno liječenje β_2 -agonistom dugog djelovanja se može titrirati davanjem odgovarajuće doze AirFluSal Forspira jedanput na dan, ako će se prema mišljenju liječnika time odgovarajuće održavati kontrola bolesti. U slučaju doziranja jedanput na dan, bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome lijek trebaju uzeti navečer, a oni koji imaju pretežno dnevne simptome, lijek trebaju uzeti ujutro.

Bolesnicima je potrebno dati jačinu AirFluSal Forspira koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata u odnosu prema težini bolesti. Ukoliko stanje bolesnika zahtijeva dozu lijeka izvan preporučenog režima doziranja, potrebno je propisati odgovarajuću dozu β_2 -agonista i/ili kortikosteroida.

Doziranje:

Preporučene doze:

Astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i više:

Jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata dva puta na dan.
ili

Jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata dva puta na dan.

U odraslih ili adolescenata s umjerenom perzistentnom astmom (definirani kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnim uporabom simptomatske terapije i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) kojima je neophodna brza kontrola astme, može se razmotriti kratkotrajna primjena AirFluSal Forspira kao početne terapije održavanja. U tom slučaju preporučuje se početna doza od jedne inhalacije 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata (što se daje posebno ili u fiksnoj kombinaciji) dva puta na dan.

Kada se postigne kontrola astme, liječenje jer potrebno revidirati i razmotriti treba li bolesnika prebaciti na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Važno je redovito pratiti bolesnika tijekom promjene terapije.

Nije jasno dokazana korist u odnosu na početnu terapiju održavanja samo flutikazonpropionatom ako nedostaje jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Općenito, inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. AirFluSal Forspiro nije namijenjen za početno liječenje blage astme. Salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma + 100 mikrograma nije prikladan za

odrasle s teškom astmom; u bolesnika s teškom astmom preporučuje se utvrditi odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije nego se primijeni bilo koja fiksna kombinacija.

Za doze koje se ne mogu postići AirFluSal Forspirom, dostupne su druge jačine lijekova koji sadrže salmeterol/flutikazon.

KOPB

Odrasli:

Jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata dva puta na dan.

Posebne skupine bolesnika:

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Nema podataka o primjeni AirFluSal Forspira u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija:

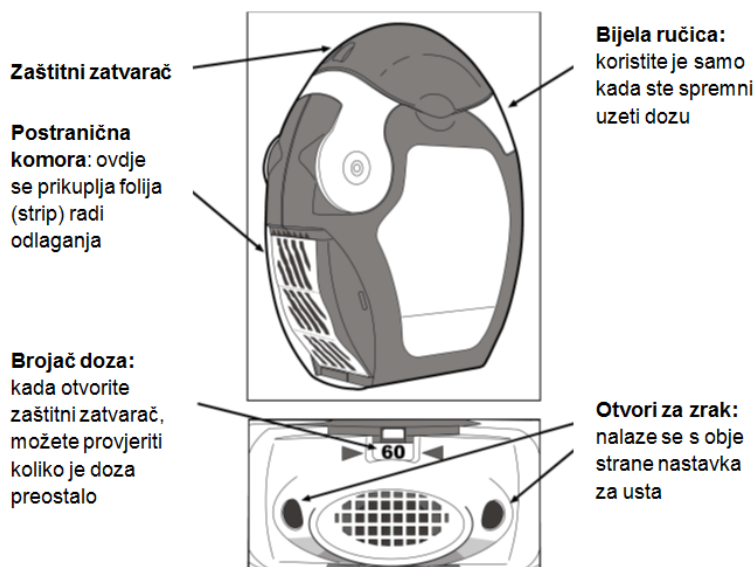
AirFluSal Forspiro se ne smije primjenjivati u djece.

Upute za uporabu:

Bolesnicima treba pokazati kako se koristi Forspiro inhalator, a ispravnost uporabe treba redovito provjeravati.

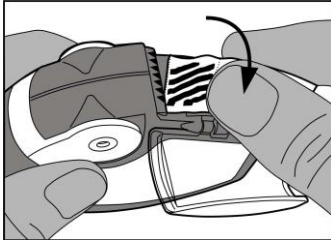
Inhalator sadrži 60 doza lijeka u obliku praška koji se nalazi u namotanoj foliji (stripu). Na foliji je označen broj doza koji pokazuje koliko je doza preostalo, a odbrojava se od 60 do 0. Dolaskom na posljednjih 10 doza, brojevi će se nalaziti na crvenoj pozadini.

Inhalator nije moguće ponovno napuniti – kada se isprazni, treba ga ukloniti i zamijeniti novim.



Prije korištenja inhalatora

- otvorite prozirna vratašca postranične komore.
- foliju (strip) treba odstraniti iz postranične komore pažljivim trganjem cijele širine stripa pomoću „zuba” na postraničnoj komori kako je niže prikazano. Strip se **ne smije povlačiti**.



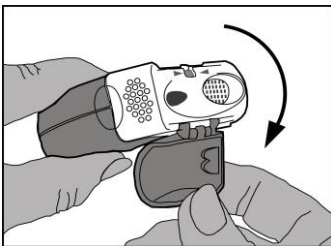
- vratašca postranične komore treba zatvoriti, a iskorišteni strip odložiti.

Napomena: kako se inhalator bude koristio, postranična komora će se postupno puniti iskorištenom folijom (stripom). Folija (strip) s **crnim prugama ne sadrži lijek**. Nakon nekog vremena, u postraničnoj komori će se pojaviti i dijelovi folije (stripa) koji su označeni brojevima. U postraničnoj komori **ne smije biti više od 2 sekcije folije (stripa)**, jer to može zaglaviti inhalator. Strip se mora pažljivo otrgnuti kao što je gore prikazano, i odložiti na siguran način.

Korištenje inhalatora

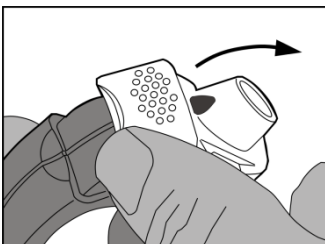
Inhalator treba držati u rukama, kao što je prikazano na slikama.

1. Otvorite



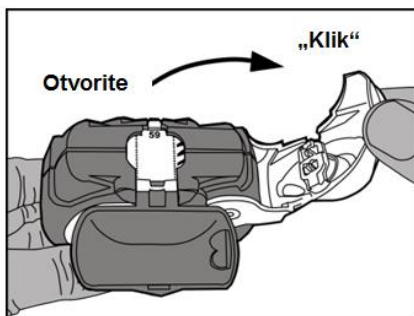
- zaštitni **zatvarač treba otvoriti prema dolje** kako bi se prikazao nastavak za usta.
- neophodno je provjeriti brojač doza kako bi se vidjelo koliko je doza preostalo.

2. Priprema doze

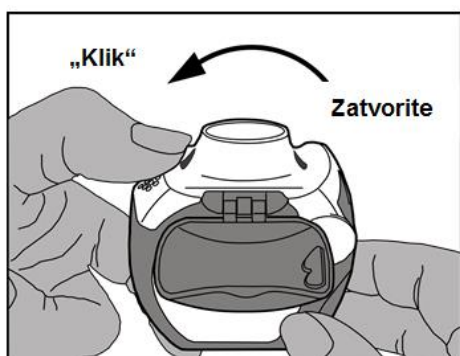


- **podignite rub bijele ručice.** Postranična komora mora biti zatvorena.

Napomena: bijelom ručicom se smije rukovati samo kada je bolesnik spreman inhalirati dozu lijeka. Ako bolesnik nepotrebno podigne bijelu ručicu, uzaludno će potrošiti dozu lijeka.



- **Otvorite:** bijelu ručicu treba podignuti do kraja, sve dok se ne začuje „klik“. Time se nova doza postavlja u položaj za primjenu, a njen broj je vidljiv na vrhu.



- **Zatvorite:** nakon toga treba u potpunosti zatvoriti bijelu ručicu tako da se začuje „klik“ i time se ona vraća u svoj početni položaj. Inhalator je sada spreman za primjenu.

3. Inhalacija doze

- bez doticanja nastavka za usta inhalera, bolesnik treba izdahnuti koliko god može. **Nikada se ne smije izdahnuti izravno u** inhalator, jer to može utjecati na veličinu doze.
- inhalator se mora držati vodoravno sa **zaštitnim zatvaračem usmjerenim prema dolje**.
- usnama treba čvrsto obuhvatiti nastavak za usta.
- bolesnik mora ravnomjerno i duboko udahnuti kroz inhalator, a ne kroz nos.



- inhaler treba odmaknuti od usta, a **dah treba zadržati 5-10 sekundi** ili koliko god je moguće, bez izazivanja neugode.
- nakon toga bolesnik treba polako izdahnuti, **ali ne u inhalator**.
- zaštitni zatvarač treba zatvoriti, preko nastavka za usta.
- usta se moraju isprati vodom, koju nakon toga treba ispljunuti. To može pomoći u sprečavanju razvoja gljivične infekcije u ustima, kao i promuklosti.

Čišćenje

- vanjski dio nastavka za usta treba obrisati čistom i suhom maramicom, ako je potrebno.
- inhalator se ne smije rastaviti radi čišćenja ili zbog nekog drugog razloga!
- dijelovi inhalatora se ne smiju čistiti vodom ili vlažnim maramicama, jer vlaga može utjecati na veličinu doze!
- igle ili drugi oštri predmeti se nikada ne smiju uvoditi u nastavak za usta, ili bilo koji drugi dio, jer to može oštetiti inhalator!

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost (alergija) na bilo koju djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

AirFluSal Forspiro ne smije se koristiti u liječenju akutnih simptoma astme za koje se koriste kratkodjelujući bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja. Bolesnicima treba savjetovati da inhaler za brzo ublažavanje akutnog napada astme stalno imaju uza sebe.

Liječenje AirFluSal Forspirom ne smije se započeti tijekom egzacerbacije ili ako bolesnik pokazuje značajno pogoršanje ili akutno smanjenje kontrole astme.

Tijekom liječenja AirFluSal Forspirom mogu nastupiti ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije bolesti. Bolesnike je potrebno savjetovati da nastave liječenje, ali da potraže savjet liječnika ako su simptomi astme i dalje nekontrolirani ili se pogoršaju nakon započinjanja liječenja AirFluSal Forspirom.

Povećana potreba za uporabom lijekova za brzo ublažavanje simptoma (kratkodjelujućih bronhodilatatora) ili oslabljen odgovor na primjenu lijekova za brzo ublažavanje simptoma upućuje na pogoršanje u kontroli bolesti i bolesnici se trebaju javiti liječniku.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može ugroziti život bolesnika i bolesnik tada zahtijeva hitno zbrinjavanje. U takvim slučajevima treba razmotriti je li potrebno povisiti dozu kortikosteroida.

Jednom kada se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze AirFluSal Forspira. Važno je redovito pratiti bolesnike tijekom razdoblja smanjivanja

doze. Treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu salmeterol/flutikazonpropionata (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s KOPB-om koji su doživjeli egzacerbacije, uobičajeno je indicirano liječenje sistemskim kortikosteroidima, stoga bolesnike treba uputiti da potraže pomoć liječnika ako uz uporabu lijeka AirFluSal Forspiro dođe do pogoršanja simptoma.

Liječenje AirFluSal Forspirom ne smije se naglo prekinuti u bolesnika s astmom zbog rizika od egzacerbacije. Dozu treba smanjivati postupno pod liječničkim nadzorom. Za bolesnike s KOPB-om prekid liječenja može biti povezan s pogoršanjem simptoma bolesti i treba se odvijati pod nadzorom liječnika.

AirFluSal Forspiro, kao i sve inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s plućnom tuberkulozom (aktivnom ili u stanju mirovanja) te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, treba brzo započeti odgovarajuće liječenje.

AirFluSal Forspiro rijetko može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atrijske, kao i blago prolazno smanjenje razine kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. AirFluSal Forspiro se mora davati oprezno bolesnicima s teškim kardiovaskularnim bolestima ili poremećajima srčanog ritma, bolesnicima sa šećernom bolesti, tireotoksikozom, nekorigiranom hipokalemijom ili bolesnicima s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

Vrlo rijetko zabilježeni su slučajevi povišenja razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji boluju od dijabetesa melitusa.

Kao i prilikom primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i nedostatkom zraka nakon primjene. Paradoksalni bronhospazam odgovara na liječenje brzdjelujućim bronhodilatatorima te ga treba odmah liječiti. U tom slučaju liječenje AirFluSal Forspirom treba odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika te, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje; one, međutim, imaju tendenciju biti prolazne i smanjiti se redovitom terapijom.

AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:
AirFluSal Forspiro sadrži 12,2 mg laktoze po dozi. Ova količina u pravilu ne uzrokuje poteškoće u osoba koje ne podnose laktozu.

AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:
AirFluSal Forspiro sadrži 11,95 mg laktoze po dozi. Ova količina u pravilu ne uzrokuje poteškoće u osoba koje ne podnose laktozu.

Sistemske učinke mogu se javiti prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida, osobito ako se produljeno vrijeme koristio u visokim dozama. Međutim, mnogo je manje vjerojatno javljanje tih učinaka nego uz oralne kortikosteroide. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (osobito u djece) (vidjeti u nastavku teksta podnaslov „*Pedijatrijska populacija*“ za informacije o sistemskim učincima inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata). **Zbog toga je vrlo važno redovito pratiti**

bolesnika i titrirati inhalacijski kortikosteroid na najnižu moguću djelotvornu dozu potrebnu za održavanje kontrole astme.

Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima u visokoj dozi tijekom produženog razdoblja može imati za posljedicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Opisani su i vrlo rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama od 500 mikrograma do 1000 mikrograma. Situacije koje mogu biti mogući okidači akutne adrenalne krize uključuju traumu, operativni zahvat, infekciju ili naglo smanjenje doze lijeka. Upozoravajući simptomi su u pravilu nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata može se razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Liječenje inhalacijskim flutikazonpropionatom trebalo bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima. Bolesnici u kojih se s liječenja oralnim steroidima prijeđe na liječenje inhalacijskim steroidima još su neko vrijeme izloženi riziku od nastanka insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Zbog toga te bolesnike treba osobito pažljivo liječiti i redovito kontrolirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde. Bolesnici koji su dobivali visoke doze kortikosteroida zbog određenih hitnih stanja također imaju povećan rizik od razvoja adrenalne insuficijencije. Uvijek treba misliti na mogućnost nastanka adrenalne insuficijencije u hitnim i elektivnim situacijama koje uzrokuju stres. Tada treba razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Težinu adrenalne insuficijencije prije elektivnih postupaka uvijek treba procijeniti liječnik specijalist.

Ritonavir može znatno povisiti koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Zbog toga treba izbjegavati istodobnu primjenu, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tim slučajevima bolesnike je potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida. Postoji i povećani rizik od sistemskih nuspojava kada se flutikazonpropionat daje u kombinaciji s drugim potentnim CYP3A inhibitorima, uključujući lijekove koje sadrže kobicistat (vidjeti dio 4.5).

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Podaci iz velikog kliničkog ispitivanja (Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi - SMART) ukazali su da pripadnici crne rase koji uzimaju salmeterol imaju povećani rizik od nastupa ozbiljnih respiratornih događaja ili smrti u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1). Nije poznato je li to posljedica farmakogenetskih ili drugih faktora. Zbog toga bolesnicima crne rase treba napomenuti da nastave liječenje, ali da potraže savjet liječnika ako se simptomi astme ne ublaže ili se pogoršaju tijekom liječenja AirFluSal Forspirom.

Konkomitantno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (npr. produženje QTc intervala i palpitacije). Stoga bi trebalo izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim

potentnim CYP3A4 inhibitorima ako klinička dobrobit nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji vida

Pri sustavnoj i topikalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično ≥ 1000 mikrograma na dan) mogu biti pod posebnim rizikom. Sistemske nuspojave mogu se pojaviti pogotovo ako se dulje vrijeme koristi u visokim dozama. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu i poremećaj rasta u djece i adolescenata, te mnogo rjeđe niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti upućivanje djeteta ili adolescenta specijalistu za respiratorne bolesti u djece.

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja produljeno vrijeme uzimaju inhalacijske kortikosteroide. **Doza inhalacijskog kortikosteroida se treba titrirati na najnižu moguću djelotvornu dozu potrebnu za održavanje kontrole astme.**

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Blokatori β -adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak salmeterola. Treba izbjegavati primjenu neselektivnih i selektivnih β -blokatora, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu.

Liječenje β_2 -agonistima može rezultirati potencijalno ozbiljnom hipokalemijom. Osobiti oprez preporučuje se kod akutne teške astme, s obzirom da taj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroidima i diureticima.

Istodobno uzimanje drugih β -adrenergičkih lijekova može imati aditivni učinak.

Flutikazonpropionat

U normalnim okolnostima se nakon inhalacijske primjene postižu niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi, zbog ekstenzivnog metabolizma pri prvom prolasku kroz jetru i visokog sistemskog klirensa posredovanog citokromom P450 3A4 u crijevima i jetri. Stoga nisu vjerojatne klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom.

Studija interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazala je da 100 mg ritonavira (visoko potentan inhibitor citokroma CYP 3A4) uzetih dvaput dnevno može povisiti koncentracije flutikazonpropionata u plazmi i nekoliko stotina puta, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, nešto manje potentan inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu nakon pojedinačne inhalacije za 150 %. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Istodobna

primjena s drugim potentnim CYP3A inhibitorima poput itrakonazola i lijekovima koji sadrže kobicistat, te umjerenim inhibitorima CYP3A kao što je eritromicin, također ima za posljedicu povećanu sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i veći rizik sistemskih nuspojava. Treba izbjegavati istodobnu primjenu, osim u slučajevima kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Salmeterol

Potentni CYP3A4 inhibitori

Istodobno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih ispitanika u 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem salmeterola u plazmi (C_{max} je povećan 1,4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka terapije salmeterolom (npr. produženje QTc intervala i palpitacija) u usporedbi s pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, frekvenciju srca, glukozu u krvi i razinu kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom ne povisuje poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećava akumulaciju salmeterola s ponavljanjem doza.

Zbog toga treba izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ukoliko njegova korist nije veća od potencijalnog rizika sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom. Izgledno je da postoji i sličan rizik od interakcije s drugim potentnim CYP3A4 inhibitorima (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirovom).

Umjereni CYP 3A4 inhibitori

Istodobno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih ispitanika u 6 dana rezultiralo je u malim, ali ne statistički značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu (C_{max} je povećan 1,40 puta, a AUC 1,20 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije bilo povezano s bilo kojim ozbiljnim učinkom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300-1000 trudnoća) ne ukazuju da salmeterol i flutikazonpropionat imaju malformativni ili fetoneonatalni toksični učinak. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista β_2 -adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjena AirFluSal Forspira u trudnica smije se razmotriti samo ako je očekivana dobrobit za majku veća od mogućeg rizika za plod.

Trudnice treba liječiti najmanjom mogućom djelotvornom dozom flutikazonpropionata koja je potrebna za kontrolu simptoma astme.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se salmeterol i flutikazonpropionat/metaboliti u majčinom mlijeku.

Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat, te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeku štakora.

Rizik za dojenje novorođenčadi/dojenčadi se ne može isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje AirFluSal Forspirom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka za ljude. Međutim, u ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci salmeterola ili flutikazonpropionata na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Salmeterol/flutikazonpropionat nema ili ima neznatan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Budući da AirFluSal Forspiro sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, vrsta i težina nuspojava može biti povezana sa svakom od navedenih tvari. Nisu zabilježeni dodatni štetni događaji zbog njihove istodobne primjene.

Štetni događaji povezani s primjenom salmeterol/flutikazonpropionata su navedeni u nastavku, a navedeni su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sustav	Štetni događaj	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i grla	često
	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često ^{1,3,5}
	bronhitis	često ^{1,3}
	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	reakcije kožne preosjetljivosti	manje često
	angioedem (uglavnom u području lica i ždrijela)	rijetko
	respiratorni simptomi (dispneja)	manje često
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	rijetko
anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko	
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, usporenje rasta u djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko ⁴

Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	često ³
	hiperglikemija	manje često ⁴
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
	poremećaji spavanja	manje često
	promjene u ponašanju, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece)	rijetko
	depresija, agresija (pretežito u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često ¹
	tremor	manje često
Poremećaji oka	katarakta	manje često
	glaukom	rijetko ⁴
	zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)	nepoznato
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	tahikardija	manje često
	srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)	rijetko
	fibrilacija atrijska	manje često
	angina pectoris	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	nazofaringitis	vrlo često ^{2,3}
	iritacija grla	često
	promuklost/disfonija	često
	sinusitis	često ^{1,3}
	paradoksalni bronhospazam	rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često ^{1,3}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima	često
	traumatske frakture	često ^{1,3}
	artralgija	često

	mialgija	često
--	----------	-------

¹ Često prijavljivano u skupini s placebom

² Vrlo često prijavljivano u skupini s placebom

³ Prijavljivano tijekom 3 godine u ispitivanju KOPB

⁴ Vidjeti dio 4.4

⁵ Vidjeti dio 5.1.

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja β_2 -agonistima, kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, ali su obično prolaznog karaktera i smanjuju se uz redovitu primjenu lijeka.

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i nedostatkom zraka nakon primjene doze. Paradoksalni bronhospazam odgovara na liječenje brzdjelujućim bronhodilatatorom te ga treba odmah liječiti. Odmah treba prekinuti uzimanje lijeka AirFluSal Forspiro, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

U nekih bolesnika može se javiti promuklost i kandidijaza usta i grla te rijetko ezofagusa, kao posljedica djelovanja flutikazonpropionata. Promuklost i pojava kandidijaze mogu se izbjeći ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon inhalacije lijeka. Simptomatska kandidijaza usta i grla se može liječiti topikalnom antimikotičkom terapijom bez prekidanja liječenja salmeterol/flutikazonom.

Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju i sporiji rast djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4). Kod djece se također mogu javiti anksioznost, poremećaji spavanja i poremećaji ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju AirFluSal Forspirom, međutim podaci o predoziranju za obje komponente su navedeni u nastavku.

Znakovi i simptomi predoziranja salmeterolom su omaglica, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolja i tahikardija. Ako se terapija AirFluSal Forspirom mora ukinuti zbog predoziranja beta agonističkom komponentom lijeka, treba razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Pored toga, može se pojaviti hipokalemija, stoga treba kontrolirati razinu kalija u serumu. Treba razmisliti i o nadomještanju kalija.

Akutno: akutna inhalacija flutikazonpropionata u dozama većim od preporučenih može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije. Takvo stanje ne zahtijeva hitnu intervenciju jer se adrenalna funkcija može oporaviti za nekoliko dana, što se može potvrditi određivanjem kortizola u plazmi.

Kronično predoziranje inhalacijskim flutikazonpropionatom: potrebno je kontrolirati adrenalnu rezervu, a možda će biti nužno liječenje sistemskim kortikosteroidima. Kada se stanje stabilizira, liječenje treba nastaviti inhalacijskim kortikosteroidom u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4: rizik od adrenalne supresije.

U slučajevima i akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, liječenje AirFluSal Forspirom može se nastaviti u odgovarajućoj dozi za kontrolu simptoma bolesti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva; kombinacije adrenergika s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergika
ATK oznaka: R03AK06.

Mehanizam djelovanja:

AirFluSal Forspiro sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji imaju različite načine djelovanja. Odgovarajući mehanizmi djelovanja oba lijeka su objašnjeni u nastavku:

Salmeterol:

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist β_2 -adrenoceptora s dugim postraničnim lancem koji se veže na egzo-site receptora.

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju u trajanju od najmanje 12 sati, u usporedbi s preporučenim dozama konvencionalnih kratkodjelujućih β_2 -agonista.

Flutikazonpropionat:

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje unutar pluća, što rezultira smanjenjem simptoma i egzacerbacija astme, s manje nuspojave u odnosu na sistemski primijenjene kortikosteroide.

Klinička djelotvornost i sigurnost:

Klinička ispitivanja astme

U dvanaestomjesečnom ispitivanju GOAL (Gaining Optimal Asthma Control), provedenom na 3416 odraslih bolesnika i adolescenata s trajnom astmom, uspoređivala se sigurnost i djelotvornost salmeterol/flutikazonpropionata u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazonpropionat), kako bi se utvrdilo je li moguće postići ciljeve liječenja astme. Doza se povećavala svakih 12 tjedana dok se nije postigla **potpuna kontrola, ili dok nije dostignuta najviša doza ispitivanog lijeka. Studija GOAL je pokazala da je potpunu kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih salmeterol/flutikazonpropionatom nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i to pri nižoj dozi inhalacijskog kortikosteroida.

*Dobra kontrola astme postignuta je brže sa salmeterol/flutikazonpropionatom nego u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. Vrijeme liječenja u kojem je 50 % ispitanika postiglo prvi tjedan dobre kontrole iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj salmeterol/flutikazonpropionatom, u usporedbi s 37 dana u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podskupini ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni steroidima vrijeme liječenja do prvog tjedna dobre kontrole iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj salmeterol/flutikazonpropionatom, u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom.

Ukupni rezultati studije pokazali su:

Postotak bolesnika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme u 12 mjeseci				
Terapija prije ispitivanja	Salmeterol/FP		FP	
	DK	PK	DK	PK
Bez IKS (samo kratkodjelujući bronhodilatatori)	78 %	50 %	70 %	40 %
Mala doza IKS (\leq 500 mikrograma BDP ili ekvivalentnog lijeka/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
Srednja doza IKS ($>$ 500-1000 mikrograma BDP ili ekvivalentnog lijeka/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %
Zbirni rezultati 3 razine liječenja	71 %	41 %	59 %	28 %

* Dobra kontrola astme: dva dana ili manje sa zbrojem simptoma većim od 1 (zbroj simptoma 1 definiran kao „simptomi u jednom kratkom periodu tijekom dana“), uporaba kratkodjelujućih beta-2 agonista (SABA) dva dana ili manje i četiri puta tjedno ili manje, 80 % ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

** Potpuna kontrola astme: bez simptoma, bez uporabe kratkodjelujućih beta-2 agonista (SABA), 80 % ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka i bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/100 mikrograma dvaput na dan može razmotriti kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom perzistentnom astmom u kojih je nužna brza kontrola astme (vidjeti 4.2).

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju u paralelnim skupinama na 318 bolesnika s perzistentnom astmom u dobi od \geq 18 godina ocjenjivala se sigurnost i podnošljivost salmeterol/flutikazonpropionata primijenjenog u dvije inhalacije dvaput na dan (dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine salmeterol/flutikazonpropionata tijekom najviše 14 dana dovodi do malog porasta štetnih događaja povezanih s β -agonistom (tremor: 1 bolesnik [1 %] vs 0; palpitacije: 6 [3 %] vs 1 [$<$ 1 %]; grčevi mišića: 6 [3 %] vs 1 [$<$ 1 %]) i slične incidencije štetnih događaja povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. oralna kandidijaza: 6 [6 %] vs 16 [8 %]; promuklost: 2 [2 %] vs 4 [2 %]), u usporedbi s jednom inhalacijom dvaput na dan. Mali porast štetnih događaja povezanih s β -agonistom

treba uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručenje doze AirFluSal Forspira u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

U ispitivanju SAM101667, u 158 djece u dobi 6-16 godina sa simptomatskom astmom, kombinacija salmeterol/flutikazon propionata bila je jednako učinkovita kao udvostručavanje doze flutikazon propionata u smislu kontrole simptoma i funkcije pluća. To ispitivanje nije bilo osmišljeno za ispitivanje učinka na egzacerbacije.

Klinička ispitivanja KOPB

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje koje je procjenjivalo učinak liječenja salmeterol/flutikazonpropionatom 50/500 mikrograma dvaput na dan, salmeterolom 50 mikrograma dvaput na dan, flutikazonpropionatom 500 mikrograma dvaput na dan ili placebo na mortalitet bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om koji su imali početni FEV₁ < 60 % od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) randomizirani su u jednu od skupina (dvostruko slijepo). Tijekom ispitivanja bolesnicima je bilo dozvoljeno uzimanje uobičajene terapije za KOPB, s izuzetkom drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajnih sistemskih kortikosteroida. Status preživljavanja nakon 3 godine određen je za sve bolesnike bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati lijek iz ispitivanja. Primarna mjera ishoda bila je smanjenje mortaliteta bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
Mortalitet bilo kojeg uzroka nakon 3 godine				
Broj smrti (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Omjer rizika vs Placebo (CIs) p-vrijednost	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Omjer rizika salmeterol/FP 50/500 vs drugi ispitivani lijekovi (CIs) p-vrijednost	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
¹ p-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe za dvije međuanalize usporedbe primarnog učinka iz log-rank testa stratificiranog prema pušačkom statusu				

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u bolesnika liječenih salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s placeboom tijekom 3 godine, ali on nije postigao razinu statističke značajnosti $p \leq 0,05$.

Postotak bolesnika koji su umrli tijekom 3 godine zbog uzroka povezanih s KOPB-om iznosio je 6,0 % za placebo, 6,1 % za salmeterol, 6,9 % za FP i 4,7 % za salmeterol/FP.

Srednji godišnji broj umjerenih do teških egzacerbacija značajno je smanjen sa salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP i placeboom (prosječna stopa u skupini liječenoj Salmeterol/flutikazonpropionatom bila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini koja je primala FP i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To se prevodi u smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija od 25 % (95 % CI: 19 %

do 31 %; $p < 0,001$) u usporedbi s placebom, 12 % u usporedbi sa salmeterolom (95 % CI: 5 % do 19 % , $p = 0,002$) i 9 % u usporedbi s FP (95 % CI: 1 % do 16 % , $p = 0,024$). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placebom: za 15 % (95 % CI: 7 % do 22 %; $p < 0,001$), odnosno 18 % (95 % CI: 11 % do 24 %; $p < 0,001$).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem, mjerena upitnikom „St George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ), poboljšala se u svim skupinama koje su primale aktivni lijek u odnosu na placebo. Prosječno poboljšanje nakon tri godine za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo iznosilo je -3,1 boda (95 % CI: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$), u odnosu na salmeterol -2,2 boda ($p < 0,001$), a u odnosu na FP -1,2 boda ($p = 0,017$). Smanjenje od 4 boda smatra se klinički značajnim.

Procijenjena vjerojatnost da se u 3 godine pneumonija zabilježi kao štetan događaj iznosila je 12,3 % za placebo, 13,3 % za salmeterol, 18,3 % za FP i 19,6 % za salmeterol/flutikazonpropionat (omjer rizika za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Nije bilo porasta broja smrtnih slučajeva zbog pneumonije; broj smrtnih slučajeva tijekom liječenja koji su ocijenjeni kao primarno uzrokovani pneumonijom iznosio je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP i 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti fraktura kostiju (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP i 6,3 % salmeterol/flutikazonpropionat; omjer rizika za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

Placebom kontrolirana klinička ispitivanja tijekom 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovita primjena salmeterol/flutikazonpropionata u dozi od 50/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju i smanjuje pojavu nedostatka zraka, kao i primjenu lijekova za brzo ublažavanje simptoma.

SCO40043 i SCO100250 su bila randomizirana, dvostruko slijepa, ponavljajuća ispitivanja paralelnih grupa koja su uspoređivala učinak liječenja salmeterol/flutikazonpropionatom 50/250 mikrograma dva puta dnevno (doza koja nije odobrena za terapiju KOPB-a u Europskoj uniji) sa salmeterolom 50 mikrograma dva puta dnevno na godišnjoj razini s obzirom na umjerene/teške egzacerbacije kod ispitanika sa KOPB-om sa predviđenim $FEV_1 < 50$ % i prijašnjim egzacerbacijama. Umjerene/teške egzacerbacije su definirane kao pogoršanje simptoma koje zahtijeva terapiju oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju pacijenta.

Ispitivanja su imala uvodno („run-in“) razdoblje od 4 tjedna, otvorenog tipa, tijekom kojeg su svi ispitanici primili salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 da bi se standardizirala KOPB farmakoterapija i stabilizirala bolest prije randomiziranog, slijepog ispitivanja u trajanju od 52 tjedna. Ispitanici su randomizirani 1:1, tako da su jedni primali salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (ukupni ITT $n = 776$), a drugi salmeterol (ukupni ITT $n = 778$). Prije uvodnog („run-in“) razdoblja ispitanici su prekinuli terapiju KOPB lijekovima koje su do tada uzimali osim bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem. Istodobno uzimanje inhalacijskih bronhodilatatora s dugotrajnim djelovanjem (β_2 -agonisti i antikolinergici), kombiniranih lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih β_2 -agonista i teofilinskih preparata nije bilo dozvoljeno tijekom liječenja. Oralni kortikosteroidi i antibiotici su dozvoljeni kod akutne terapije KOPB egzacerbacija uz posebne smjernice za primjenu. Ispitanici su tijekom studije uzimali salbutamol po potrebi.

Rezultati obje studije su pokazali da je godišnji broj umjerenih/teških KOPB egzacerbacija značajno smanjen sa terapijom salmeterol/FP 50/250 u usporedbi s liječenjem salmeterolom (SCO40043: 1,06 odnosno 1,53 po ispitaniku po godini, stopa pojave 0,70, uz 95 % CI: 0,58 do 0,83, uz $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 odnosno 1,59 po ispitaniku po godini, stopa pojave 0,70, uz 95 % CI: 0,58 do 0,83, uz $p < 0,001$). Ishodi sekundarnog učinka (vrijeme do pojave prve umjerene/teške egzacerbacije, godišnja stopa egzacerbacija kod kojih je bila potrebna primjena oralnih kortikosteroida i jutarnji FEV1 (prije uzimanja terapije) bili su značajno bolji za salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 mikrograma 2 puta dnevno nego za salmeterol. Profili štetnih događaja su bili slični s iznimkom više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava

(kandidijaza i disfonija) kod terapije salmeterol/flutikazonpropionatom 50/250 mikrograma 2 puta dnevno u usporedbi sa salmeterolom. Događaje povezane s pneumonijom prijavilo je 55 (7 %) ispitanika u salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 mikrograma 2 puta dnevno grupi i 25 (3 %) u skupini sa salmeterolom. Povećanje incidencije prijavljene pneumonije kod salmeterol/flutikazonpropionata 50/250 mikrograma 2 puta dnevno po veličini je slično incidenciji prijavljenoj nakon liječenja salmeterol/flutikazonpropionatom 50/500 mikrograma 2 puta dnevno u TORCH studiji.

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial - SMART)

SMART je bilo multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama u trajanju od 28 tjedana, provedeno u SAD, u kojem je 13176 bolesnika randomizirano da uz svoju dotadašnju terapiju uzima salmeterol (50 mikrograma dvaput na dan), i 13179 bolesnika da uz svoju dotadašnju terapiju dobiva placebo. Uključivani su bolesnici u dobi ≥ 12 godina, koji su bolovali od astme i liječili se nekim lijekom za astmu (ali ne dugodjelujućim beta-agonistom). Zabilježena je početna uporaba inhalacijskog kortikosteroida na početku ispitivanja, ali se nije tražila njihova primjena u ispitivanju. Primarna mjera ishoda u studiji SMART bila je kombinacija broja smrtnih slučajeva zbog respiratornog događaja i broja životno ugrožavajućih respiratornih događaja.

Ključni nalazi iz studije SMART: primarna mjera ishoda

Skupina bolesnika	Broj događaja primarne mjere ishoda/broj bolesnika		Relativni rizik (95 % interval pouzdanosti)
	salmeterol	Placebo	
Svi bolesnici	50/13,176	36/13,179	1,40 (0,91, 2,14)
Bolesnici liječeni s IKS	23/6,127	19/6,138	1,21 (0,66, 2,23)
Bolesnici koji nisu liječeni s IKS	27/7,049	17/7,041	1,60 (0,87, 2,93)
Pripadnici crne rase	20/2,366	5/2,319	4,10 (1,54, 10,90)

(Rizik otisnut podebljano je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95 %.)

Ključni nalazi iz studije SMART prema uporabi inhalacijskih steroida na početku ispitivanja: sekundarne mjere ishoda

	Broj događaja sekundarnih mjera ishoda/ broj bolesnika		Relativni rizik (95 % interval pouzdanosti)
	salmeterol	Placebo	
Smrt zbog respiratornog događaja			
Bolesnici liječeni s IKS	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Bolesnici koji nisu liječeni s IKS	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
Kombinacija smrti ili životno ugrožavajućeg događaja zbog astme			
Bolesnici liječeni s IKS	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
Bolesnici koji nisu liječeni s IKS	21/7049	9/7041	2,39 (1,10, 5,22)
Smrt zbog astme			
Bolesnici liječeni s IKS	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Bolesnici koji nisu liječeni s IKS	9/7049	0/7041	*

(*=nije se moglo izračunati jer u skupini koja je primala placebo nije bilo tih događaja. Rizik otisnut podebljano je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95 %. Sekundarne mjere ishoda u gornjoj tablici postigle su statističku značajnost u cijeloj populaciji.) Sekundarne mjere ishoda: kombinacija smrti zbog bilo kojeg uzroka ili životno ugrožavajućeg događaja, smrti zbog bilo kojeg uzroka ili hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka nisu postigle statističku značajnost u cijeloj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U smislu farmakokinetičkih svojstava, svaka od ovih komponenata se može razmatrati odvojeno.

Salmeterol:

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Podaci o farmakokinetici salmeterola su vrlo ograničeni, zbog tehničkih poteškoća određivanja salmeterola iz plazme uslijed njegove vrlo niske koncentracije (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacije terapijske doze.

Flutikazonpropionat:

Apsorpcija:

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze inhaliranog flutikazonpropionata u zdravih ispitanika varira između 5-11 % nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom ili KOPB-om zabilježena je niža razina sistemske izloženosti inhaliranom flutikazonpropionatu. Sistemska apsorpcija flutikazonpropionata zbiva se većinom preko pluća te je u početku vrlo brza, a kasnije se usporava. Ostatak inhalirane doze može se progutati, međutim minimalno pridonosi

sistemske izloženosti, zahvaljujući slaboj vodotopljivosti i presistemske metabolizmu. Zbog toga je oralna bioraspoloživost manja od 1 %. Povećanjem inhalirane doze dolazi do linearnog povećanja sistemske izloženosti.

Distribucija:

Odstranjivanje flutikazonpropionata odlikuje se visokim klirensom iz plazme (1150 ml/min), velikim volumenom raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (približno 300 l) i terminalnim poluvremenom od približno 8 sati. Vežanje za proteine plazme iznosi 91 %.

Biotransformacija:

Flutikazonpropionat se vrlo brzo odstranjuje iz sistemske cirkulacije. Glavni put metaboliziranja flutikazonpropionata do inaktivnog karboksilnog metabolita je putem citokrom P450 enzima CYP3A4. U fecesu su nađeni i drugi neidentificirani metaboliti.

Eliminacija:

Renalni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5 % doze se izlučuje urinom, uglavnom u obliku metabolita. Najveći dio doze se izlučuje fecesom u obliku metabolita i nepromijenjenog lijeka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini podaci o škodljivosti za ljude proizašli su iz ispitivanja salmeterolksinafoata i flutikazonpropionata na životinjama kada su se davali svaki posebno i bili su povezani s pojačanim farmakološkim djelovanjem.

Reproduktivne studije na životinjama pokazale su da glukokortikosteroidi induciraju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu značajni za ljude ako se glukokortikoidi daju u preporučenim dozama. Studije na životinjama pokazale su embrio-fetalne toksične učinke pri izloženosti visokim dozama salmeterolksinafoata. Nakon istodobne primjene dokazana je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije i nekompletne osifikacije okcipitalne kosti u štakora pri dozama glukokortikoida za koje je poznato da uzrokuju abnormalnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastični materijali inhalatora su:

akrilonitril butadien stiren, metil metakrilat akrilonitril butadien stiren, polioksimetilen i polibutilen teraftalat.

Plastični inhalator sadrži OPA/Al/PVC-Al blister sa 60 prethodno odmjerenih doza praška inhalata.

Veličine pakiranja:

1, 2, 3, 4 ili 6 inhalatora koji sadrže 60 doza

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi: HR-H-597688265

AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi: HR-H-007513419

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.11.2014./ 13.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.04.2021.