zāļu apraksts

1. **ZĀĻU nosaukums**

Saflutin 50/100 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts

Saflutin 50/250 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts

## Saflutin 50/500 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts

1. **Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs**

Katra atsevišķa Saflutin deva satur:

**Saflutin 50/100 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts**

50 mikrogrami salmeterola (*Salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā, mikronizēts) un 100 mikrogrami flutikazona propionāta (*Fluticasoni propionas*) (mikronizēts).

**Saflutin 50/250 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts**

50 mikrogrami salmeterola (*Salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā, mikronizēts) un 250 mikrogrami flutikazona propionāta (*Fluticasoni propionas*) (mikronizēts).

**Saflutin 50/500 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts**

50 mikrogrami salmeterola (*Salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā, mikronizēts) un 500 mikrogrami flutikazona propionāta (*Fluticasoni propionas*) (mikronizēts).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra Saflutin 50/100 mikrogramu deva satur 13,3 mg laktozes monohidrāta.

Katra Saflutin 50/250 mikrogramu deva satur aptuveni 13,2 mg laktozes monohidrāta.

Katra Saflutin 50/500 mikrogramu deva satur aptuveni 12,9 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **Zāļu forma**

Inhalācijas pulveris, dozēts.

Balts vai pelēkbalts inhalācijas pulveris. Inhalācijas pulveris pildīts blisteros.

1. **KlīniskĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

**Astma (atgriezeniska obstruktīva elpceļu slimība)**

Saflutin ir indicēts regulārai astmas ārstēšanai gadījumos, kad ir lietderīga kombinēta (ilgstošas darbības bēta-2-agonistu un inhalējamu kortikosteroīdu) terapija:

* pacienti, kuriem inhalējamie kortikosteroīdi un „pēc vajadzības” lietoti inhalējamie īslaicīgas darbības bēta-2-agonisti nespēj nodrošināt pietiekamu kontroli;

vai

* pacienti, kuriem jau šobrīd inhalējamie kortikosteroīdi kopā ar ilgstošas darbības bēta-2-agonistu nodrošina pietiekamu kontroli.

Piezīme: Saflutin 50/100 mikrogramu deva nav piemērota pieaugušajiem un bērniem ar smagu astmu.

**Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)**

Saflutin ir indicēts simptomātiskai ārstēšanai pacientiem ar HOPS, kuriem FEV1 < 60% no paredzētās normas (pirms bronhodilatatora lietošanas), anamnēzē ir atkārtoti paasinājumi un, neskatoties uz saņemto regulāro bronhodilatatoru terapiju, saglabājas nopietni simptomi.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

**Lietošanas veids**

Saflutinparedzēts tikai inhalācijām.

Pacienti ir jābrīdina par to, ka terapijai ar Saflutinir jābūt regulārai, pat tad, ja pacientiem nav simptomu.

Pacientiem jāatrodas regulārā ārsta uzraudzībā, lai visu laiku nodrošinātu optimālu Saflutin devas izvēli; zāļu stiprumu drīkst mainīt tikai saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Pacientiem jānozīmē tas Saflutin stiprums, kas satur slimības smaguma pakāpei atbilstošo flutikazona propionāta devu.

Tiklīdz ir panākta laba astmas kontrole, ārstēšana ir jāpārskata un jāapsver, vai pacientam nevajadzētu pāriet tikai uz inhalējamo kortikosteroīdu lietošanu. Samazinot zāļu lietošanu, ir svarīgi pacientus regulāri pārbaudīt.

Ja pacientam ir nepietiekama astmas kontrole, lietojot tikai inhalējamos kortikosteroīdus, to aizvietošana ar salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju terapeitiski līdzvērtīgā devā var uzlabot astmas kontroli. Pacientiem ar labu astmas kontroli, lietojot tikai inhalējamos kortikosteroīdus, to aizvietošana ar salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju var ļaut samazināt kortikosteroīdu devu, saglabājot tādu pat astmas kontroli. Sīkākai informācijai skatīt sadaļu „Klīniskie pētījumi”.

**Ieteicamās devas**

***Astma***

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma un vecāki

Viena 50 mikrogramu salmeterola un 100 mikrogramu flutikazona propionāta inhalācija divas reizes dienā

vai

viena 50 mikrogramu salmeterola un 250 mikrogramu flutikazona propionāta inhalācija divas reizes dienā,

vai

viena 50 mikrogramu salmeterola un 500 mikrogramu flutikazona propionāta inhalācija divas reizes dienā.

**Deva ir jātitrē līdz mazākajai devai, ar kuru tiek nodrošināta efektīva simptomu kontrole. Ja simptomi tiek kontrolēti, lietojot kombināciju ar mazāko stiprumu divas reizes dienā, nākamais solis var būt mēģinājums lietot inhalējamo kortikosteroīdu atsevišķi.**

Alternatīvi pacientiem, kuriem nepieciešams ilgstošas darbības bēta-2-agonists, devu var titrēt līdz vienu reizi dienā lietotam Saflutin, ja ārsts, kurš nozīmēja zāles uzskata, ka tas būs pietiekami, lai saglabātu kontroli. Ja, zāles lietojot vienu reizi dienā, pacientam ir nakts simptomi, deva ir jālieto naktī, bet, ja galvenokārt ir dienas simptomi, deva ir jālieto no rīta.

*Pediatriskā populācija*

Bērni no 4 gadu vecuma un vecāki

Viena 50 mikrogramu salmeterola un 100 mikrogramu flutikazona propionāta inhalācija divas reizes dienā.

Maksimālā atļautā flutikazona propionāta deva bērniem no Saflutin ir 100 mikrogrami divas reizes dienā.

Nav pietiekamas informācijas par Saflutin lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem.

***Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)***

Pieaugušie

Viena 50 mikrogramu salmeterola un 500 mikrogramu flutikazona propionāta inhalācija divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem vai gados vecākiem pacientiem nav nepieciešams devu pielāgot.

Inhalatora lietošana

Ierīci atver un aizver, bīdot sviru. Iemutni ieliek mutē un aptver to ar lūpām. Pēc tam devu var inhalēt un ierīci aizvērt.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Saflutin ir kontrindicēts pacientiem ar smagu piena olbaltuma alerģiju.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Slimības saasināšanās

Saflutinnav paredzēts akūtu astmas simptomu ārstēšanai, šādos gadījumos jālieto ātras un īslaicīgas darbības inhalējamie bronhodilatatori. Pacientiem jāiesaka vienmēr turēt pa rokai to inhalatoru, ko viņi lieto akūtu astmas simptomu atvieglošanai.

Nedrīkst uzsākt Saflutin lietošanu pacientiem paasinājuma, kā arī astmas būtiskas vai pēkšņas pasliktināšanās laikā.

Saflutin lietošanas laikā var rasties smagas ar astmu saistītas blakusparādības un astmas paasinājumi. Pacientiem jāiesaka nepārtraukt ārstēšanu, bet lūgt padomu ārstam, ja pēc Saflutin lietošanas uzsākšanas netiek panākta astmas simptomu kontrole vai simptomi pastiprinās.

Ja pieaug nepieciešamība pēc zālēm simptomu atvieglošanai (īslaicīgas darbības bronhodilatatoriem) vai samazinās atbildes reakcija uz tām, tas liecina par kontroles pasliktināšanos, un ārstam pacientu atkārtoti jāizmeklē.

Pēkšņa un progresējoša astmas simptomu pastiprināšanās ir potenciāli dzīvībai bīstama, un šādiem pacientiem jāveic steidzama medicīniskā pārbaude. Jāapsver kortikosteroīdu devas palielināšana. Pacienta medicīniskais stāvoklis jāizvērtē arī gadījumos, kad pašreizējā Saflutin deva nespēj nodrošināt adekvātu astmas kontroli.

HOPS pacientiem paasinājumu laikā parasti ir indicēta ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem, tāpēc pacientiem ir jānorāda lūgt palīdzību ārstam, ja Saflutin lietošanas laikā simptomi pastiprinās.

Kad panākta astmas simptomu kontrole, ir jāapsver pakāpeniskas Saflutin devas samazināšanas iespēja. Devas samazināšanas laikā ir svarīgi pacientus regulāri pārbaudīt. Ir jālieto zemākā efektīvā Saflutin deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar astmu nedrīkst pēkšņi pārtraukt Saflutinlietošanu paasinājumu riska dēļ. Terapija jāsamazina pakāpeniski ārsta uzraudzībā. Pacientiem ar HOPS terapijas pārtraukšana var būt saistīta arī ar simptomātisku dekompensāciju, tāpēc nepieciešama ārsta uzraudzība.

Tāpat kā visus inhalējamos kortikosteroīdus, arī Saflutin jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, sēnīšu, vīrusu vai citu ierosinātāju izraisītām elpceļu infekcijām.

Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu

Retos gadījumos Saflutin var izraisīt sirds aritmijas, piemēram, supraventrikulāru tahikardiju, ekstrasistoles un priekškambaru mirdzēšanu, kā arī nelielu īslaicīgu kālija līmeņa samazināšanos serumā, ja lietotas lielas terapeitiskas devas. Saflutin piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem vai sirds ritma traucējumiem, pacientiem ar cukura diabētu, tireotoksikozi, nenovērstu hipokaliēmiju un pacientiem, kuriem ir nosliece uz zemu kālija līmeni serumā.

Hiperglikēmija

Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tas jāņem vērā, parakstot zāles pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē.

Paradoksālas bronhu spazmas

Tāpat kā lietojot citus inhalācijas terapijas līdzekļus, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālās bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatoru, un tas jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Saflutin lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

Ziņots par bēta-2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvēm un galvassāpēm, bet tām bija tendence būt pārejošām un regulāras terapijas laikā mazināties.

Palīgvielas

Katra Saflutin 50/100 mikrogramu deva satur aptuveni 13,3 mg laktozes monohidrāta.

Katra Saflutin 50/250 mikrogramu deva satur aptuveni 13,2 mg laktozes monohidrāta.

Katra Saflutin 50/500 mikrogramu deva satur aptuveni 12,9 mg laktozes monohidrāta.

Šis daudzums parasti nerada sarežģījumus cilvēkiem ar laktozes nepanesību.

Kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība

Sistēmiskā iedarbība iespējama visiem inhalējamajiem kortikosteroīdiem, galvenokārt lietojot lielas devas ilgstošā laika periodā; šī iedarbība ir daudz retāka nekā lietojot perorālos kortikosteroīdus. Iespējamie sistēmiskie efekti var būt Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, kaulu minerālā blīvuma samazināšanās, katarakta un glaukoma, un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem) (informāciju par inhalējamo kortikosteroīdu sistēmisko iedarbību uz bērniem un pusaudžiem skatīt zem apakšvirsraksta „Pediatriskā populācija”). **Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli un mazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu līdz zemākajai devai, pie kuras saglabājas efektīva astmas kontrole.**

Ilgstoši ārstējot pacientus ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, var rasties virsnieru dziedzeru darbības nomākums un akūta virsnieru krīze. Ļoti reti virsnieru dziedzeru darbības nomākuma un akūtas virsnieru krīzes gadījumi aprakstīti, lietojot flutikazona propionātu devā no 500 līdz 1000 mikrogramiem. Situācijas, kas var izraisīt akūtu virsnieru krīzi, ir traumas, operācijas, infekcijas vai strauja devas samazināšana. Novērojamie simptomi parasti ir neizteikti, var būt anoreksija, sāpes vēderā, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, hipotensija, apziņas traucējumi, hipoglikēmija un krampji. Stresa periodos un plānveida operāciju gadījumos ir jāapsver papildu sistēmiska kortikosteroīdu lietošana.

Flutikazona propionāta inhalāciju terapijas ieguvumiem nepieciešamību pēc perorāliem steroīdiem vajadzētu samazināt līdz minimumam, bet pacientiem, kuriem terapija tiek nomainīta no perorāliem uz inhalējamiem steroīdiem, diezgan ilgi var saglabāties virsnieru rezervju traucējumu risks. Tādēļ šie pacienti jāārstē, ievērojot īpašu piesardzību, un regulāri jākontrolē virsnieru garozas darbība. Riskam var būt pakļauti arī pacienti, kuriem iepriekš bijusi nepieciešama neatliekama terapija ar lielām kortikosteroīdu devām. Par šo atlieku traucējumu iespējamību vienmēr jāatceras neatliekamās un plānveida situācijās, kas var izraisīt stresu, un jāapsver piemērota kortikosteroīdu terapija. Atkarībā no virsnieru darbības traucējumu pakāpes, pirms plānveida procedūrām var būt nepieciešama speciālista konsultācija.

Ritonavīrs var ievērojami palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pacientam ir lielāks par sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas radīto blakusparādību risku. Sistēmisku blakusparādību risks ir palielināts arī gadījumos, kad flutikazona propionāts tiek kombinēts ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pneimonija HOPS slimniekiem

Inhalējamos kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērota palielināta pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, sastopamība. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos. Pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jāsaglabā modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (ĶMI) un smaga HOPS.

Mijiedarbība ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietošana vienlaikus ar sistēmisku ketokonazolu nozīmīgi palielina salmeterola sistēmisko iedarbību. Tas var izraisīt sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības palielināšanos. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar ketokonazolu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, izņemot gadījumus, kad ieguvumi atsver iespējamo salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību riska palielināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamos cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Pediatriskā populācija

Bērni un pusaudži līdz 16 gadu vecumam, kuri lieto lielas flutikazona propionāta devas (parasti ³ 1000 mikrogramus dienā), var būt īpaši pakļauti sistēmiskās iedarbības riskam. Sistēmiska iedarbība īpaši iespējama, lietojot lielas devas ilgu laiku. Iespējamās sistēmiskas iedarbības izpausmes ir Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, akūta virsnieru krīze, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte. Jāapsver iespēja nosūtīt bērnu vai pusaudzi uz konsultāciju pie bērnu pulmonologa.

Bērniem, kas tiek ilgstoši ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, ieteicams regulāri mērīt auguma garumu. **Inhalējamā kortikosteroīda deva jāsamazina līdz mazākajai devai, ar kuru var nodrošināt efektīvu astmas kontroli.**

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

b-adrenoblokatori var pavājināt vai neitralizēt salmeterola iedarbību. Jāizvairās gan no neselektīvo, gan selektīvo b-blokatoru lietošanas, izņemot gadījumus, kad to lietošana ir kardināli nepieciešama.

Bēta-2-agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Īpaša piesardzība nepieciešama akūtas smagas astmas gadījumā, jo šo iedarbību var pastiprināt ksantīna atvasinājumu, steroīdu un diurētiķu vienlaicīga lietošana.

Lietojot vienlaikus ar citiem bēta adrenerģiskiem līdzekļiem, iespējama savstarpēji papildinoša ietekme.

**Flutikazona propionāts**

Normālos apstākļos pēc inhalācijas tiek sasniegta zema flutikazona propionāta koncentrācija plazmā, ko nodrošina plašais pirmā loka metabolisms un augstais sistēmiskais klīrenss, ko mediē citohroms P450 3A4 zarnās un aknās. Tādējādi klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ko nosaka flutikazona propionāts, ir maz ticama.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar flutikazona propionāta intranazālu lietošanu veseliem cilvēkiem ritonavīrs (spēcīgs citohroma P450 3A4 inhibitors) 100 mg divas reizes dienā vairākus simtus reižu palielināja flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā, rezultātā ievērojami samazinot kortizola līmeni serumā. Nav informācijas par šo mijiedarbību, lietojot inhalējamo flutikazona propionātu, tomēr ir sagaidāma būtiska flutikazona propionāta koncentrācijas palielināšanās plazmā. Ir saņemti ziņojumi par Kušinga sindromu un virsnieru dziedzeru darbības nomākumu. Ir jāizvairās no šīs kombinācijas lietošanas, ja vien paredzamais ieguvums neatsver paaugstināto sistēmisko kortikosteroīdu blakusefektu risku.

Nelielā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem nedaudz vājākais CYP3A inhibitors ketokonazols palielināja flutikazona propionāta iedarbību pēc vienreizējas inhalācijas par 150%. Tas izraisīja lielāku kortizola līmeņa samazināšanos plazmā nekā tikai flutikazona propionāta lietošanas gadījumā.

Sagaidāms, ka vienlaicīga ārstēšana ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu vai kobicistatu saturošām zālēm, un mēreniem CYP3A inhibitoriem, piemēram, eritromicīnu, arī palielinās flutikazona propionāta sistēmisko iedarbību un sistēmisku blakusparādību risku. No šādām kombinācijām jāizvairās, ja vien ieguvums nepārsniedz iespējamo palielināto kortikosteroīdu sistēmisko blakusparādību risku, un tādā gadījumā jāvēro, vai pacientam nerodas kortikosteroīdu sistēmiskas blakusparādības.

**Salmeterols**

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus ketokonazolu (400 mg iekšķīgi vienreiz dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalāciju veidā divreiz dienā) 15 veseliem cilvēkiem 7 dienas, nozīmīgi palielinājās salmeterola koncentrācija plazmā (Cmax palielinājās 1,4 reizes, un AUC palielinājās 15 reizes). Tas var izraisīt citu salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības palielināšanos, salīdzinot ar salmeterola vai ketokonazola atsevišķu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu, glikozes līmeni un kālija līmeni asinīs. Lietojot vienlaikus ar ketokonazolu, salmeterola eliminācijas pusperiods un salmeterola uzkrāšanās atkārtotas lietošanas gadījumā nepalielinājās.

Jāizvairās no vienlaikus ketokonazola lietošanas, izņemot gadījumus, kad ieguvums attaisno iespējami palielināto sistēmisko salmeterola terapijas blakusparādību risku. Ir sagaidāms līdzīgs mijiedarbības risks arī ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, telitromicīnu, ritonavīru).

Vidēji spēcīgi CYP 3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus eritromicīnu (500 mg iekšķīgi trīs reizes dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalāciju veidā divreiz dienā) 15 veseliem cilvēkiem 6 dienas, nedaudz, bet statistiski nenozīmīgi palielinājās salmeterola koncentrācija (Cmax – 1,4 reizes un AUC – 1,2 reizes). Lietošana vienlaikus ar eritromicīnu nebija saistīta ar nopietnām blakusparādībām.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Fertilitāte

Nav datu par cilvēkiem. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka salmeterols un flutikazona propionāts neietekmē fertilitāti.

Grūtniecība

Liels datu apjoms par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 grūtniecību iznākumu) liecina, ka salmeterolam un flutikazona propionātam nepiemīt malformatīva toksicitāte vai toksiska ietekme uz augli/jaundzimušo. Pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīva toksicitāte pēc bēta-2 adrenoreceptoru agonistu un glikokortikosteroīdu lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Saflutin lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt vienīgi tad, ja sagaidāmais ieguvums mātei ir lielāks par jebkādu iespējamo risku auglim.

Ārstējot grūtnieces, jālieto mazākā efektīvā flutikazona propionāta deva, kas nepieciešama pietiekamas astmas kontroles nodrošināšanai.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai salmeterols un flutikazona propionāts un to metabolīti izdalās mātes pienā.

Pētījumi pierāda, ka salmeterols un flutikazona propionāts, un to metabolīti izdalās žurku mātīšu pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar mātes pienu. Izvērtējot bērna barošanas ar krūti radīto ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei, jāpieņem lēmums pārtraukt vai nu bērna barošanu ar krūti, vai mātes ārstēšanu ar Saflutin.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Saflutin neietekmē vai tikai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Tā kā Saflutin satur salmeterolu un flutikazona propionātu, var būt sagaidāmas tāda paša veida un smaguma blakusparādības, kādas novērotas katrām no šīm zālēm. Lietojot kopā abus līdzekļus, nav novērotas papildu blakusparādības.

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, kas ir bijušas saistītas ar salmeterolu un flutikazona propionātu, ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (³ 1/10), bieži (³ 1/100 līdz < 1/10), retāk (³ 1/1000 līdz < 1/100) , reti (³ 1/10 000 līdz < 1/1000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Biežums ir noteikts pēc klīnisko pētījumu datiem. Sastopamība placebo grupā netika ņemta vērā.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmas klase** | **Nevēlamā blakusparādība** | **Sastopamības biežums** |
| Infekcijas un infestācijas  | Mutes dobuma un rīkles kandidozePneimonija (HOPS slimniekiem)BronhītsBarības vada kandidoze | BiežiBieži1,3,5Bieži1,3Reti |
| Imūnās sistēmas traucējumi  | Paaugstinātas jutības reakcijas ar šādām izpausmēm:ādas paaugstinātas jutības reakcijas,angioedēma (galvenokārt sejas, mutes dobuma un rīkles tūska),elpošanas sistēmas simptomi (elpas trūkums),elpošanas sistēmas simptomi (bronhu spazmas),anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktisks šoks | RetākRetiRetākRetiReti |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi  | Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, samazināts kaulu minerālais blīvums | Reti4 |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | HipokaliēmijaHiperglikēmija | Bieži3Retāk4 |
| Psihiskie traucējumi | TrauksmeMiega traucējumiUzvedības pārmaiņas, arī pārmērīga psihomotora aktivitāte un aizkaitināmība (galvenokārt bērniem)Depresija, agresivitāte (galvenokārt bērniem) | RetākRetākRetiNav zināmi |
| Nervu sistēmas traucējumi | GalvassāpesTrīce | Ļoti bieži1Retāk |
| Acu bojājumi | KataraktaAizmiglota redzeGlaukoma | RetākRetāk4Reti4 |
| Sirds funkcijas traucējumi | SirdsklauvesTahikardijaSirdsdarbības ritma traucējumi (arī supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistoles)Priekškambaru mirdzēšanaStenokardija | RetākRetākRetiRetākRetāk |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | NazofaringītsRīkles kairinājumsAizsmakums/disfonijaSinusītsParadoksālas bronhu spazmas | Ļoti bieži2,3BiežiBiežiBieži1,3Reti4 |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Zilumi | Bieži1,3 |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  | Muskuļu krampjiTraumatiski lūzumiArtralģijaMialģija | BiežiBieži1,3BiežiBieži |

1 Novērots bieži, lietojot placebo

2 Novērots ļoti bieži, lietojot placebo

3 Novērots 3 gadu laikā HOPS pētījumā

4 Skatīt 4.4. apakšpunktu

5 Skatīt 5.1. apakšpunktu

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Tāpat kā lietojot citus inhalācijas terapijas līdzekļus, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālās bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatoru, un to jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Saflutin lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

Zāļu sastāvā esošais flutikazona propionāts dažiem pacientiem var izraisīt balss aizsmakumu un mutes dobuma un rīkles, un, reti – barības vada kandidozi (piena sēnīti). Gan aizsmakumu, gan mutes dobuma un rīkles kandidozes sastopamību var mazināt, pēc zāļu lietošanas izskalojot muti ar ūdeni un to izspļaujot, un/vai iztīrot zobus. Simptomātisku mutes dobuma un rīkles kandidozi var ārstēt ar lokāliem pretsēnīšu līdzekļiem, turpinot Saflutin lietošanu.

Pediatriskā populācija

Iespējamās sistēmiskās blakusparādības ir Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums un augšanas aizture bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bērniem var būt arī trauksme, miega traucējumi un uzvedības pārmaiņas, arī pārmērīga aktivitāte un aizkaitināmība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejama klīnisko pētījumu informācija par Saflutin pārdozēšanu, tomēr tālāk sniegta informācija par abu aktīvo vielu pārdozēšanu:

Salmeterola pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir reibonis, sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās, trīce, galvassāpes un tahikardija. Ja Saflutin lietošana ir pārtraukta zāļu bēta agonista komponentes pārdozēšanas dēļ, jāapsver atbilstoša steroīdu aizstājterapija. Turklāt var rasties hipokaliēmija, tādēļ jākontrolē kālija līmenis serumā, un jāapsver kālija aizstājterapijas nepieciešamība.

**Akūta pārdozēšana:** akūta lielāku par ieteicamajām flutikazona propionāta devu inhalēšana var izraisīt īslaicīgu virsnieru dziedzeru darbības nomākumu. Šādos gadījumos neatliekami pasākumi nav nepieciešami, jo virsnieru dziedzeru darbība atjaunojas dažu dienu laikā, ko apliecina kortizola mērījumi plazmā.

**Hroniska inhalējamā flutikazona propionāta pārdozēšana** (skatīt 4.4. apakšpunktā par virsnieru dziedzeru darbības nomākuma risku): var būt nepieciešama virsnieru rezervju monitorēšana.

Flutikazona propionāta akūtas un hroniskas pārdozēšanas gadījumā jāturpina Saflutin terapiju devā, kas nepieciešama simptomu kontrolei.

**5. Farmakoloģiskās īpaŠības**

* 1. **Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: adrenerģiski līdzekļi kombinācijās ar kortikosteroīdiem un citiem līdzekļiem, izņemot antiholīnerģiskus līdzekļus

##### ATĶ kods R03AK06

**Darbības mehānisms**

Saflutin satur salmeterolu un flutikazona propionātu, kam ir atšķirīgi darbības mehānismi. Salmeterols iedarbojas simptomātiski, savukārt flutikazona propionāts uzlabo plaušu funkcijas un darbojas profilaktiski pret paasinājumiem. Saflutin var būt ērtāks lietošanā tiem pacientiem, kas lieto bēta agonistus un inhalējamos kortikosteroīdus. Zemāk uzrādīti abu medikamentu darbības mehānismi:

*Salmeterols*

Salmeterols ir selektīvs ilgstošas iedarbības (12 stundas) b2-adrenoreceptoru agonists, ar garu sānu ķēdi, kas saistās pie receptora ārējās daļas.

Šīs salmeterola farmakoloģiskās īpašības nodrošina efektīvāku aizsardzību pret histamīna inducēto bronhokonstrikciju un izraisa ilgstošāku bronhodilatāciju, kas ilgst vismaz 12 stundas, nekā ieteicamās konvencionālās īslaicīgas iedarbības b2-agonistu devas.

*In vitro* testi pierāda, ka salmeterols ir spēcīgs un ilgstošas iedarbības plaušu tuklo šūnu degranulācijas, kuras rezultātā izdalās histamīns, leikotriēni un prostaglandīns D2, inhibitors.

Cilvēka organismā salmeterols inhibē agrīnās un vēlīnās fāzes atbildes reakciju pret inhalēto alergēnu, pēdējā persistē ilgāk par 30 stundām pēc vienreizējas devas – laikā, kad bronhodilatējošā iedarbība vairs nepastāv. Vienreizēja salmeterola deva samazina bronhu hiperreaktivitāti. Šīs īpašības norāda uz to, ka salmeterolam papildus bronhodilatējošajai, ir arī kāda cita iedarbība, bet tās pilnā klīniskā nozīme vēl nav skaidra. Šis iedarbības mehānisms atšķiras no kortikosteroīdu pretiekaisuma efekta.

*Flutikazona propionāts*

Flutikazona propionātam ieteicamās inhalējamās devās ir spēcīga glikokortikosteroīdu pretiekaisuma iedarbība plaušās, kas samazina astmas simptomus un izpausmes, bet tam nepiemīt sistēmisko kortikosteroīdu blaknes.

Ilgstošas inhalējamā flutikazona propionāta terapijas laikā ikdienas virsnieru garozas hormonu produkcija parasti paliek normas robežās, pat tad, ja tiek lietota augstākā bērniem un pieaugušajiem ieteicamā deva. Pārejas posmā pēc citu inhalējamo glikokortikosteroīdu lietošanas, ikdienas produkcija pakāpeniski uzlabojas, neskatoties uz kādreizējo un pašreizējo intermitējošo perorālo steroīdu lietošanu, tādējādi uzrādot atgriešanos pie normālas virsnieru garozas funkcijas flutikazona propionāta lietošanas laikā. Ilgstošas terapijas laikā arī virsnieru garozas rezerve paliek normas robežās, tas noteikts ar stimulācijas testu vai mērot normālo sekrēcijas pieaugumu. Jāatceras, ka ilgu laiku pēc iepriekšējās ārstēšanas var būt saglabājusies samazināta virsnieru rezerve (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Salmeterola/flutikazona propionāta klīniskie pētījumi**

**Astma**

Plašā 12 mēnešus ilgā pētījumā (*Gaining Optimal Asthma Control, GOAL*) 3416 pacientiem ar persistējošu astmu tika salīdzināta salmeterola-flutikazona propionāta efektivitāte un drošums ar inhalējamo glikokortikoīdu vienu pašu efektivitāti un drošumu iepriekš noteiktu astmas kontroles līmeņu sasniegšanā. Medikamentu devas tika palielinātas ik 12 nedēļas, līdz tika sasniegta ‘Pilnīga astmas kontrole’ vai arī tika sasniegta maksimālā pētījuma medikamenta deva. Kontrolei bija jāsaglabājas vismaz 7 no pēdējām 8 pētījuma nedēļām. Pētījums parādīja, ka:

* 71% pacientu, kas saņēma salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju, sasniedza ‘labas astmas kontroles’# līmeni, salīdzinot ar 59% to pacientu grupā, kas saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus,
* 41% pacientu, kas saņēma salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju, sasniedza ‘pilnīgas astmas kontroles’## līmeni, salīdzinot ar 28% to pacientu grupā, kas saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus.

Šo efektu ātrāk novēroja pacientiem, kuri saņēma salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus.

*GOAL* pētījums parādīja arī, ka:

* Paasinājumu biežums to pacientu grupā, kas saņēma salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju, bija par 29% zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus.
* ‘Labas astmas kontroles’ un ‘Pilnīgas astmas kontroles’ sasniegšana uzlaboja pacientu dzīves kvalitāti. 61% pacientu, kas saņēma salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju, neatzīmēja nekādu negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti vai raksturoja to kā minimālu, nosakot to ar astmai specifiskām dzīves kvalitātes anketām, salīdzinot ar 8% pacientu pirms terapijas uzsākšanas.

# Laba astmas kontrole – 2 vai mazāk dienas nedēļā ar simptomu līmeni, kas lielāks par 1 (simptomu līmenis 1 definēts kā īslaicīgi simptomi vienu reizi dienas laikā), īslaicīgas darbības β agonisti tiek lietoti 2 vai mazāk dienas un 4 vai mazāk reizes nedēļā, ir 80 vai vairāk % no paredzamās rīta maksimālās izelpas plūsmas, nav pamošanās naktī astmas dēļ, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kas liktu mainīt terapiju.

## Pilnīga astmas kontrole – nav simptomu, netiek lietoti īslaicīgas darbības β agonisti, ir 80 vai vairāk % no paredzamās rīta maksimālās izelpas plūsmas, nav pamošanās naktī astmas dēļ, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kas liktu mainīt terapiju.

Divi sekojošie pētījumi parādīja plaušu funkciju uzlabošanos, vairāk dienu bez lēkmēm un samazinātu akūtās palīdzības zāļu lietošanu, lietojot par 60% zemāku inhalējamo kortikosteroīdu devu salmeterola-flutikazona propionāta kombinācijā, salīdzinot ar inhalējamajiem kortikosteroīdiem vieniem pašiem. Tai pašā laikā tika saglabāta esošā elpceļu iekaisuma kontrole, to nosakot bronhu biopsijās un ar bronhoalveolārās lavāžas palīdzību.

Papildus pētījumi ir parādījuši, ka salmeterola-flutikazona propionāta kombinācijas lietošana ievērojami uzlabo astmas simptomus, plaušu funkcijas un samazina akūtās palīdzības zāļu lietošanu, salīdzinot ar atsevišķu komponentu vai placebo lietošanu. GOAL pētījuma iegūtie rezultāti norāda, ka uzlabojumi, kas iegūti lietojot salmeterola-flutikazona propionāta kombināciju, saglabājas vismaz 12 mēnešus.

Salmeterola daudzcentru astmas pētījums (SMART)

SMART bija 28 nedēļas ilgs daudzcentru randomizēts dubultakls placebo kontrolēts paralēlo grupu pētījums ASV, kur pēc nejaušības principa atlasītiem 13 176 pacientiem papildus parastajai astmas terapijai tika pievienots salmeterols (50 µg divas reizes dienā) un 13 179 pacientiem – placebo. Pētījumā iesaistīja pacientus ar astmu sākot no 12 gadu vecuma, kuri tobrīd astmas ārstēšanai lietoja medikamentus (bet ne ilgstošas darbības bronhodilatatorus).

Iesaistoties pētījumā, inhalējamo kortikosteroīdu pamatterapija tika reģistrēta, bet nebija obligāta pētījumam. Primārais SMART mērķa kritērijs bija noteikt ar elpošanas sistēmu saistīto nāves gadījumu un ar elpošanas sistēmu saistīto dzīvību apdraudošo notikumu kopējo skaitu.

Galvenās SMART atradnes: primārais mērķa kritērijs

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacientu grupa | Ar primāro mērķa kritēriju saistītu notikumu skaits / pacientu skaits | Relatīvais risks(95% ticamības intervāls) |
| salmeterols | placebo |
| Visi pacienti | 50/13176 | 36/13179 | 1,40 (0,91; 2,14) |
| Pacienti, kas lietoja inhalējamos steroīdus | 23/6127 | 19/6138 | 1,21 (0,66; 2,23) |
| Pacienti, kas nelietoja inhalējamos steroīdus | 27/7049 | 17/7041 | 1,60 (0,87; 2,93) |
| **Afroamerikāņu izcelsmes pacienti** | **20/2366** | **5/2319** | **4,10 (1,54; 10,90)** |

(Treknrakstā norādītais risks 95% līmenī ir statistiski nozīmīgs.)

Galvenās SMART atradnes saistībā ar inhalējamo steroīdu pamatterapiju: sekundārie mērķa kritēriji

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ar sekundāro mērķa kritēriju saistītu notikumu skaits / pacientu skaits | Relatīvais risks(95% ticamības intervāls) |
| salmeterols | placebo |
| Ar elpošanas sistēmu saistītie nāves gadījumi |
| Pacienti, kas lietoja inhalējamos steroīdus | 10/6127 | 5/6138 | 2,01 (0,69; 5.86) |
| Pacienti, kas nelietoja inhalējamos steroīdus | 14/7049 | 6/7041 | 2,28 (0,88; 5,94) |
| Ar astmu saistītie nāves gadījumi un dzīvību apdraudošie notikumi kopā  |
| Pacienti, kas lietoja inhalējamos steroīdus | 16/6127 | 13/6138 | 1,24 (0,60; 2,58) |
| **Pacienti, kas nelietoja inhalējamos steroīdus** | **21/7049** | **9/7041** | **2,39 (1,10; 5,22)** |
| Ar astmu saistītie nāves gadījumi |
| Pacienti, kas lietoja inhalējamos steroīdus | 4/6127 | 3/6138 | 1,35 (0,30; 6,04) |
| Pacienti, kas nelietoja inhalējamos steroīdus | 9/7049 | 0/7041 | \* |

(\*= nevar aprēķināt, jo placebo grupā notikumu nebija. Treknrakstā norādītais risks 95% līmenī ir statistiski nozīmīgs. Augstāk tabulā uzrādītie sekundārie mērķa kritēriji sasniedza statistiski nozīmīgu līmeni visā populācijā.) Sekundārie mērķa kritēriji par kopējiem jebkāda iemesla izraisītiem nāves gadījumiem un dzīvību apdraudošiem notikumiem, jebkāda iemesla izraisītiem nāves gadījumiem, vai jebkāda iemesla izraisītiem hospitalizācijas gadījumiem nesasniedza statistiski nozīmīgu līmeni visā populācijā.

**HOPS**

Simptomātiski HOPS pacienti, kuri uzrāda mazāk kā 10% reversibilitāti uz īslaicīgas iedarbības bēta-2-agonistiem

Vairāk kā 6 un 12 mēnešus ilgi placebo kontrolēti klīniskie pētījumi uzrādījuši, ka salmeterola un flutikazona propionāta 50/500 mikrogramu lietošana ātri un ievērojami uzlabo plaušu funkcijas, ievērojami samazina elpas trūkumu un to atvieglojošo medikamentu lietošanu. 12 mēnešu periodā HOPS paasinājumu risks un nepieciešamība pēc papildus perorālo kortikosteroīdu kursiem ievērojami samazinājās. Bija arī ievērojama veselības stāvokļa uzlabošanās.

Salmeterols un flutikazona propionāts 50/500 mikrogrami bija efektīvi plaušu funkciju un veselības stāvokļa uzlabošanā un HOPS paasinājuma riska samazināšanā, gan pašreizējiem, gan kādreizējiem smēķētājiem.

Simptomātiski HOPS pacienti bez ierobežojumiem uz 10% reversibilitāti uz īslaicīgas iedarbības bēta-2-agonistiem

Vairāk nekā 6 mēnešus ilgi placebo kontrolēti klīniskie pētījumi uzrādījuši, ka gan salmeterols un flutikazona propionāts 50/250, gan 50/500 mikrogrami ātri un ievērojami uzlabo plaušu funkcijas, ievērojami samazina elpas trūkumu un to atvieglojošo medikamentu lietošanu. Bija arī ievērojama veselības stāvokļa uzlabošanās.

TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) pētījums

TORCH bija 3 gadus ilgs pētījums, kas pacientiem ar HOPS novērtēja terapijas efektivitāti jebkura iemesla mirstības ziņā, lietojot salmeterolu un flutikazona propionātu 50/500 mikrogramus divreiz dienā, salmeterola 50 mikrogramus divreiz dienā, flutikazona propionāta 500 mikrogramus divreiz dienā vai placebo. HOPS pacienti, kam sākumstāvoklī (pirms bronhodilatatora lietošanas) FEV1 bija < 60% no paredzamās normas, tika nejaušināti iedalīti dubultaklai zāļu saņemšanai. Pētījuma laikā pacientiem bija atļauta parastā HOPS terapija, izņemot citus inhalējamos kortikosteroīdus, ilgstošas darbības bronhodilatatorus un ilgstoši lietotus sistēmiskos kortikosteroīdus. Visiem pacientiem neatkarīgi no pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas tika novērtēta 3 gadu dzīvildze. Primārais mērķa kritērijs bija jebkāda iemesla mirstības mazināšanās 3 gadu laikā, lietojot salmeterolu un flutikazona propionātu salīdzinājumā ar placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | PlaceboN = 1524 | Salmeterols 50N = 1521 | Flutikazona propionāts 500N = 1534 | Salmeterols un flutikazona propionāts 50/500N = 1533 |
| Mirstība jebkura iemesla dēļ pēc 3 gadiem |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Riska attiecība pret placebo (TI)p vērtība | N/A | 0,879(0,73, 1,06)0,180 | 1,060(0,89, 1,27)0,525 | 0,825(0,68, 1,00)0,0521 |
| Riska attiecība salmeterolam un flutikazona propionātam 50/500 pret abām sastāvdaļām (TI)p vērtība | N/A | 0,932(0,77, 1,13)0,481 | 0,774(0,64, 0,93)0,007 | N/A |

*1. nenozīmīga p vērtība pēc pielāgošanas 2 primārās efektivitātes salīdzinājuma starpposma analīzēm no log-rindas analīzes atbilstoši smēķēšanas stāvoklim*

Salīdzinot ar placebo grupu, pacientiem, kuri terapijā lietoja salmeterolu un flutikazona propionātu, 3 gadu laikā tika novērota dzīvildzes pieauguma tendence, tomēr tā nesasniedza statistiski nozīmīgu vērtību p≤0,05.

Pacientu daļa, kas nomira 3 gadu laikā ar HOPS saistītu iemeslu dēļ, bija 6,0% placebo grupā, 6,1% salmeterola, 6,9% flutikazona propionāta un 4,7% salmeterola un flutikazona propionāta grupā.

Salmeterola un flutikazona propionāta lietošana, salīdzinot ar salmeterolu, flutikazona propionātu un placebo lietošanu, būtiski mazināja vidēji smagu un smagu paasinājumu vidējo skaitu gada laikā (vidējais biežums salmeterola un flutikazona propionāta grupā bija 0,85, salīdzinot ar 0,97 salmeterola grupā, 0,93 flutikazona propionāta grupā un 1,13 placebo grupā). Tas nozīmē vidēji smagu un smagu paasinājumu biežuma mazināšanos par 25% (95% TI: 19‑31%; p<0,001), salīdzinot ar placebo, par 12%, salīdzinot ar salmeterolu (95% TI: 5‑19%, p=0,002) un par 9%, salīdzinot ar flutikazona propionātu (95% TI: 1‑16%, p=0,024).

Salmeterols un flutikazona propionāts nozīmīgi mazināja paasināšanās sastopamību, salīdzinot ar placebo, par attiecīgi 15% (95% TI: 7 - 22%; p<0,001) un 18% (95% TI: 11 - 24%; p<0,001).

Ar veselību saistītas dzīves kvalitātes mērījums, izmantojot Sv. Džordža Elpošanas Vērtējuma Anketu (*St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)*), uzlabojās pēc visiem aktīviem terapijas veidiem, salīdzinot ar placebo. Vidējā uzlabošanās 3 gadu laikā ar salmeterolu un flutikazona propionātu, salīdzinot ar placebo, bija -3,1 vienības (95% TI: -4,1 līdz -2,1; p<0,001), salīdzinot ar salmeterolu, bija ‑2,2 vienības (p<0,001), un salīdzinot ar flutikazona propionātu, bija -1,2 vienības (p=0,017). Par klīniski nozīmīgu tiek uzskatīta samazināšanās par 4 vienībām.

Aprēķinātā pneimonijas iespēja 3 gadu laikā, kas ziņota kā blakusparādība, bija 12,3% placebo grupā, 13,3% salmeterola, 18,3% flutikazona propionāta un 19,6% salmeterola un flutikazona propionāta grupā (riska attiecība salmeterolam un flutikazona propionātam pret placebo: 1,64, 95% TI: 1,33‑2,01, p<0,001). Pneimonijas izraisītu nāves gadījumu skaits nepalielinājās; nāves gadījumi terapijas laikā, par kuru primāro iemeslu uzskatīja pneimoniju, bija 7 placebo grupā, 9 salmeterola, 13 flutikazona propionāta un 8 salmeterola un flutikazona propionāta grupā. Iespējamu kaulu lūzumu ziņā nebija nozīmīgas atšķirības (5,1% placebo, 5,1% salmeterola, 5,4% flutikazona propionāta un 6,3% salmeterola un flutikazona propionāta grupā; riska attiecība salmeterolam un flutikazona propionātam pret placebo: 1,22, 95% TI: 0,87‑1,72, p=0,248).

6 un 12 mēnešus ilgos placebo kontrolētos pētījumos ir pierādīts, ka salmeterola un flutikazona propionāta 50/500 mikrogramu devas regulāra lietošana uzlabo plaušu funkciju, samazina elpas trūkumu un glābšanas zāļu lietošanu.

Pediatriskā populācija

SAM101667 pētījumā 158 bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem ar simptomātisku astmu salmeterola/flutikazona propionāta kombinācija bija tikpat efektīva kā dubulta flutikazona propionāta deva attiecībā uz simptomu kontroli un plaušu funkciju. Šis pētījums nebija plānots, lai novērtētu ietekmi uz paasinājumiem.

12 nedēļu pētījumā bērniem no 4 līdz 11 gadu vecumam [n = 257], kuri tika ārstēti ar vai nu salmeterolu/flutikazona propionātu 50/100, vai salmeterolu 50 mikrogrami + flutikazona propionātu 100 mikrogrami devā, visas zāles lietojot divreiz dienā, abās ārstēšanas grupās par 14% palielinājās maksimālais izelpas plūsmas ātrums, kā arī tika sasniegta simptomu punktu skaita uzlabošanās un mazinājās salbutamola glābšanas inhalatora lietošana. Starp abām ārstēšanas grupām nebija atšķirību. Starp abām ārstēšanas grupām nebija drošuma raksturlielumu atšķirību.

12 nedēļu pētījumā bērniem no 4 līdz 11 gadu vecumam [n = 203], kuri bija randomizēti paralēlu grupu pētījumā un kuriem bija persistējoša astma un saglabājās simptomi, neskatoties uz inhalējamo kortikosteroīdu lietošanu, primārais mērķa kritērijs bija lietošanas drošums. Bērni divreiz dienā saņēma vai nu tikai salmeterolu/flutikazona propionātu (50/100 mikrogrami), vai flutikazona propionātu (100 mikrogrami). Divi bērni, kuri lietoja salmeterolu/flutikazona propionātu, un 5 bērni, kuri lietoja flutikazona propionātu, izstājās astmas pastiprināšanās dēļ. Pēc 12 nedēļām nevienam bērnam nevienā no ārstēšanas grupām nebija konstatējama patoloģiski zema kortizola ekskrēcija urīnā 24 stundu laikā. Starp ārstēšanas grupām nebija citu lietošanas drošuma raksturlielumu atšķirību.

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

Kad salmeterola un flutikazona propionāta inhalācijas tika lietotas kombinācijā, katra atsevišķā komponenta farmakokinētika bija līdzīga farmakokinētikai, ko novēroja, zāles lietojot atsevišķi. Tādēļ attiecībā uz farmakokinētiskajām īpašībām, katru medikamentu var apskatīt atsevišķi.

*Salmeterols*

Salmeterols iedarbojas lokāli plaušās, tādēļ līmenis plazmā nav terapeitiskās iedarbības rādītājs. Turklāt ir pieejami tikai ierobežoti dati par salmeterola farmakokinētiku sakarā ar tehniskām grūtībām noteikt zāļu daudzumu plazmā, jo pēc terapeitisku devu inhalēšanas tiek sasniegta ļoti zema koncentrācija plazmā (apmēram 200 pikogrami/ml vai pat mazāk).

*Flutikazona propionāts*

Inhalējamā flutikazona propionāta absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas devas veseliem indivīdiem variē starp aptuveni 5‑11% no nominālās devas, atkarībā no tā, kādu inhalāciju ierīci izmanto. Pacientiem ar astmu vai HOPS novēroja mazāku inhalējamā flutikazona propionāta sistēmiskās ekspozīcijas pakāpi.

Sistēmiskā uzsūkšanās notiek galvenokārt no plaušām, sākotnēji tā ir strauja, tad palēninās. Inhalējamās devas pārpalikums var tikt norīts, bet, sakarā ar zemo šķīdību ūdenī un pre-sistēmisko metabolizēšanos, tas maz ietekmē sistēmisko ekspozīciju, kā rezultātā perorālā pieejamība ir mazāka par 1%. Sistēmiskā ekspozīcija lineāri pieaug, palielinot inhalējamās devas lielumu.

Flutikazona propionāta dispozīcijai ir raksturīgs augsts plazmas klīrenss (apmēram 1150 ml/min), liels plato fāzes distribūcijas tilpums (apmēram 300 l) un kopējais eliminācijas pusperiods apmēram 8 stundas.

Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir 91%.

Flutikazona propionāts tiek ļoti strauji izvadīts no sistēmiskās cirkulācijas. Galvenais izvades ceļš ir metabolizēšanās par neaktīvu karboksilskābes metabolītu ar citohromu sistēmas P450 enzīma CYP3A4 palīdzību. Fēcēs atrasti arī citi neidentificēti metabolīti.

Flutikazona propionāta renālais klīrenss ir nenozīmīgs. Mazāk par 5% no devas tiek ekskretēts urīnā, galvenokārt metabolītu veidā. Lielākā daļa devas tiek izvadīta ar fēcēm, metabolītu un neizmainītu zāļu veidā.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

Salmeterols un flutikazona propionāts ir plaši pētīts dzīvnieku toksicitātes testos. Ievērojama toksiskā iedarbība parādās tikai pie koncentrācijām, kas ievērojami pārsniedz cilvēkam ieteiktās, tās atbilst spēcīgu b2-agonistu un glikokortikosteroīdu izraisītajiem efektiem.

Vienlaicīga salmeterola un flutikazona propionāta lietošana lielās devās izraisīja zināmu kardiovaskulāro mijiedarbību. Žurkām pārejoši tika izraisīts viegls atriālais miokardīts un fokālais koronārais arterīts, kas izzuda pēc regulāras lietošanas. Suņiem, lietojot abas zāles reizē, sirdsdarbības ātruma palielināšanās bija lielāka, nekā tad, kad lietoja tikai salmeterolu. Pētījumos ar cilvēkiem netika atklāta nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz sirdi.

Izņemot dažas nelielas pārejošas balsenes izmaiņas, visus citus efektus, ko novēroja pēc vienlaicīgas salmeterola un flutikazona lietošanas, varēja izskaidrot ar jau zināmām kortikosteroīdu lietošanas sekām (svara zudums, aizkrūts dziedzera un virsnieru atrofija, limfātiskās sistēmas izsīkums), un tie parasti bija atgriezeniski.

Reproduktīvos efektus pēc vienlaicīgas salmeterola un flutikazona lietošanas varēja izskaidrot ar augšanas palēnināšanos, ko izraisa lielas flutikazona devas. Tika novērots samazināts augļa svars, biežāka grūtniecības pārtraukšanās pēcimplantācijas fāzē, palielināta dažādu skeleta malformāciju sastopamība, kas saistīta ar vispārēju osifikācijas aizkavēšanos. Žurkām divas anomālijas (umbilikālās artērijas transpozīcija un pakauša kaula nepilnīga osifikācija) biežāk radās lietojot augstāko kombinācijas devu. Tomēr abas anomālijas žurkām bija sastopamas arī kā spontānas fona atradnes, un tās neradīja sekas turpmākajā dzīvē.

Virknē mikrobioloģisko vai zīdītājiem veikto genotoksicitātes testu nav konstatēta genotoksicitāte ne salmeterolam, ne flutikazona propionātam. Nav veikti genotoksicitātes pētījumi šo zāļu kombinācijai, bet nav pamata domāt, ka kombinācija varētu būt genotoksiska.

Ilgtermiņa pētījumi ar salmeterolu inducēja visai zāļu klasei raksturīgus labdabīgus gludās muskulatūras audzējus dzemdē pelēm un mezovārijā žurkām. Zinātniskā literatūra un iekšējie farmakoloģiskie pētījumi sniedz labus pierādījumus, ka šie efekti ir sugu specifiski un nav klīniski nozīmīgi. Flutikazona propionāts, lietojot pelēm un žurkām, nav uzrādījis karcinogēnu potenciālu. Flutikazons pelēm neietekmē dzemdes jutību pret salmeterola farmakoloģisko darbību.

1. **Farmaceitiskā INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts (satur piena olbaltumvielas).

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/Alumīnija/PVH/Alumīnija/PET/papīra blisteris, kurā ir iepildīts inhalācijas pulveris, ir ievietots inhalatorā, kas aprīkots ar devu skaitītāju. Inhalators iepakots kartona kastītē.

1 devu inhalators satur 60 devas.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Inhalators atbrīvo pulveri, kas tiek ieelpots plaušās. Devu skaitītājs uz inhalatora parāda, cik devu vēl atlicis. Sīkākus norādījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

UAB “INTELI GENERICS NORD”

Šeimyniškių g. 3

LT-09312, Vilnius

Lietuva

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

50/100 mikrogrami/devā: 17-0175

50/250 mikrogrami/devā: 17-0176

50/500 mikrogrami/devā: 17-0177

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 4. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

05/2022