**ZĀĻU APRAKSTS**

1. **ZĀĻU nosaukums**

Everio Airmaster 50/500 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts

1. **Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs**

Katra inhalācija nodrošina ievadīto devu (deva, kas tiek izvadīta no iemutņa) 43 mikrogramus salmeterola (salmeterola ksinafoāta veidā) un 432 mikrogramus flutikazona propionāta. Tas atbilst dozētai 50 mikrogramu salmeterola *(Salmeterolum)* (salmeterola ksinafoāta veidā) un 500 mikrogramu flutikazona propionāta *(Fluticasoni propionas)* devai.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra ievadītā deva satur apmēram 13 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **Zāļu forma**

Inhalācijas pulveris, dozēts.

Veidnē izgatavota plastmasas ierīce, kas satur folijas plāksni ar 60 vienmērīgi izvietotiem blisteriem. Katrs blisteris satur dozētu balta vai gandrīz balta inhalācijas pulvera devu.

1. **KlīniskĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Everio Airmaster indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

***Astma***

Everio Airmaster indicēts regulārai astmas ārstēšanai gadījumos, kad ir piemērota kombinēta (ilgstošas darbības β2 agonistu un inhalējamu kortikosteroīdu) terapija:

* pacientiem, kuriem inhalējamie kortikosteroīdi un „pēc vajadzības” lietoti inhalējamie īslaicīgas darbības β2 agonisti nespēj nodrošināt pietiekamu kontroli,

vai

* pacientiem, kuriem jau šobrīd inhalējamie kortikosteroīdi kopā ar ilgstošas darbības β2 agonistu nodrošina pietiekamu kontroli.

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

Everio Airmaster 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

Pacienti jābrīdina, ka, lai sasniegtu optimālu terapijas rezultātu, Everio Airmaster jālieto katru dienu, pat ja nav simptomu.

Pacientiem jāatrodas regulārā ārsta uzraudzībā, lai visu laiku nodrošinātu optimālu Everio Airmaster devu, ko drīkst mainīt tikai saskaņā ar ārsta norādījumiem. **Deva jātitrē līdz mazākai devai, ar kuru tiek uzturēta efektīva simptomu kontrole. Ja simptomi tiek kontrolēti, kombinācijas mazāko devu lietojot divas reizes dienā, nākamais solis var būt inhalējama kortikosteroīda monoterapijas izmēģināšana.** Par alternatīvu pacientiem, kuriem nepieciešams ilgstošas darbības β2 agonists, devu var titrēt līdz vienu reizi dienā lietotam Everio Airmaster, ja ārsts, kurš parakstījis zāles uzskata, ka tas būs pietiekami, lai saglabātu slimības kontroli. Ja, zāles lietojot vienu reizi dienā, pacientam anamnēzē ir simptomi naktī, deva jālieto pirms naktsmiera, bet, ja pacientam simptomi ir galvenokārt dienas laikā, deva jālieto no rīta.

Pacientiem jānozīmē tas Everio Airmasterstiprums, kas satur slimības smaguma pakāpei atbilstošo flutikazona propionāta devu. Ja kādam pacientam nepieciešamas devas ārpus ieteiktā devu diapazona, jāparaksta atbilstošas β2 agonista un/vai kortikosteroīda devas.

*Ieteicamās devas*

*Astma*

*Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma*

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

Pieaugušajiem vai pusaudžiem ar vidēji smagu persistējošu astmu (definēti kā pacienti ar simptomiem katru dienu, glābējzāļu lietošanu ikdienā un vidēji vai stipri samazinātu gaisa plūsmu), kuriem nepieciešama astmas ātra kontrole, par sākotnējo balstterapiju var apsvērt Everio Airmaster īstermiņa izmēģinājumu. Šādos gadījumos ieteicamā sākuma deva ir viena 50 mikrogramu salmeterola un 100 mikrogramu flutikazona propionāta inhalācija divas reizes dienā. Tiklīdz panākta astmas kontrole, ārstēšana jāpārskata un jāapsver, vai pacientam nevajadzētu turpināt lietot tikai inhalējamo kortikosteroīdu. Samazinot zāļu lietošanu, ir svarīgi regulāri novērtēt pacientu stāvokli.

Nav pierādīts viennozīmīgs ieguvums sākotnējā balstterapijā, salīdzinot ar inhalējama flutikazona propionāta monoterapiju, ja iztrūkst viens vai divi slimības smaguma kritēriji. Kopumā inhalējamie kortikosteroīdi vairumam pacientu joprojām ir pirmās izvēles terapija.

Everio Airmaster nav paredzēts vieglas astmas sākotnējai ārstēšanai.

*Pediatriskā populācija*

Everio Airmaster nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam. Everio Airmaster drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam, nav pierādīta.

***HOPS***

Pieaugušie

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

*Īpašas pacientu grupas*

Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devu nav nepieciešams pielāgot.

Nav pieejami dati par Everio Airmaster lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

*Nepieciešamā apmācība*

Lai ārstēšana būtu efektīva, Everio Airmaster ir jālieto pareizi. Visiem pacientiem jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā sniegtos norādījumus. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri paraksta šīs zāles, ikviens pacients ir jāapmāca, kā lietot Everio Airmaster, īpaši ja attiecīgais pacients šo inhalatoru lieto pirmo reizi. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu, ka viņi saprot, kā pareizi lietot šo inhalatoru.

Everio Airmaster lietošanā jāievēro trīs vienkārši soļi, kas ir izklāstīti tālāk.

1. Ierīci atver, nospiežot sarkano drošības aizslēgu, un uzpilda, bīdot violeto (50/500 mikrogramu stiprumam) iemutņa vāciņu, līdz dzirdams klikšķis.

2. Pacientam vispirms ir jāizelpo. Tad iemutni ieliek mutē un aptver to ar lūpām. Devu var inhalēt no inhalatora, vienmērīgi un dziļi ieelpojot. Tad inhalators jāizņem no mutes, un pacientam jāaiztur elpa apmēram 10 sekundes, vai arī tik ilgi, cik tas nesagādā grūtības.

3. Pacientam pēc tam jānorāda viegli izelpot un aizvērt inhalatora vāciņu, līdz dzirdams klikšķis.

Pacientiem jāiesaka pēc zāļu inhalēšanas izskalot muti ar ūdeni un to izspļaut un/vai iztīrīt zobus.

**4.3. Kontrindikācijas**

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

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošan**

Slimības paasinājums

Everio Airmaster nedrīkst lietot akūtu astmas simptomu ārstēšanai, šādos gadījumos jālieto ātras un īslaicīgas darbības bronhodilatators. Pacientiem jānorāda, ka viņiem vienmēr jābūt pieejamam inhalatoram, ko lieto akūtas astmas lēkmes novēršanai.

Pacienti nedrīkst sākt Everio Airmaster lietošanu slimības paasinājuma laikā, kā arī astmas būtiskas vai pēkšņas pasliktināšanās gadījumā.

Everio Airmaster lietošanas laikā var rasties smagas ar astmu saistītas blakusparādības un astmas paasinājumi. Pacientiem jāiesaka nepārtraukt ārstēšanu, bet lūgt padomu ārstam, ja pēc Everio Airmaster lietošanas sākšanas 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 šādi pacienti atkārtoti jāizmeklē.

Pēkšņa un progresējoša astmas kontroles pasliktināšanās ir potenciāli dzīvībai bīstama, un pacientam steidzami nepieciešama medicīniska izmeklēšana. Jāapsver kortikosteroīdu devas palielināšana.

Kad panākta astmas simptomu kontrole, jāapsver Everio Airmaster devas pakāpeniska samazināšana. Devas samazināšanas laikā ir svarīgi pacientus regulāri pārbaudīt. Jālieto mazākā efektīvā Everio Airmaster deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Terapijas pārtraukšana

Pacienti ar astmu nedrīkst pēkšņi pārtraukt Everio Airmaster lietošanu paasinājumu riska dēļ. Terapija jāsamazina pakāpeniski ārsta uzraudzībā.

Pacientiem ar HOPS terapijas pārtraukšana var būt saistīta arī ar simptomātisku dekompensāciju, tāpēc nepieciešama ārsta uzraudzība.

Piesardzības pasākumi noteiktu slimību gadījumā

Tāpat kā visas kortikosteroīdus saturošas inhalējamās zāles, arī Everio Airmaster jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, sēnīšu, vīrusu vai citu ierosinātāju izraisītām elpceļu infekcijām. Ja nepieciešams, nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu

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

Hiperglikēmija

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. Paradoksālas bronhu spazmas mazinās pēc ātras darbības bronhodilatatora lietošanas, un tas jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Everio Airmaster lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

β2 adrenoreceptoru agonisti

Ziņots par β2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvēm un galvassāpēm, bet tām bija tendence būt pārejošām un regulāras terapijas laikā mazināties.

Palīgvielas

Everio Airmaster satur aptuveni 13 miligramus/devā laktozes monohidrāta. Šis daudzums parasti neizraisa problēmas cilvēkiem, kuriem ir laktozes nepanesība. Palīgviela laktoze satur nelielu daudzumu piena olbaltumvielu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība

Sistēmiskā iedarbība iespējama visiem inhalējamiem 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 minerālblīvuma samazināšanās, katarakta un glaukoma, un vēl retāk – virkne psiholoģisku vai uzvedības traucējumu, tai skaitā 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 inhalējamā kortikosteroīda devu līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu astmas kontroli.**

Virsnieru darbība

Ilgstoši ārstējot pacientus ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, var rasties virsnieru darbības nomākums un akūta virsnieru krīze. Ļoti reti virsnieru 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, un var tie 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 kortikosteroīda lietošana.

Inhalējamā flutikazona propionāta terapijai vajadzētu samazināt nepieciešamību pēc perorāliem steroīdiem, bet pacientiem, kuriem terapija tiek nomainīta no perorāliem uz inhalējamiem steroīdiem, diezgan ilgi var saglabāties virsnieru rezervju traucējumu risks. Tāpēc šie pacienti jāārstē, ievērojot īpašu piesardzību, un viņiem regulāri jākontrolē virsnieru dziedzeru darbība. Riskam var būt pakļauti arī pacienti, kuriem iepriekš bijusi nepieciešama neatliekama terapija ar lielām kortikosteroīdu devām. Par šādu traucējumu iespējamību vienmēr jāatceras neatliekamās un plānveida situācijās, kas var izraisīt stresu, un jāapsver piemērota kortikosteroīdu terapija. Pirms plānveida procedūrām var būt nepieciešama speciālista konsultācija par virsnieru dziedzeru darbības traucējumu pakāpi.

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, bet tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Nav pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem.

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 citām zālēm

Ritonavīrs var ievērojami palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Tādēļ jāizvairās no šo zāļu 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).

Lietošana vienlaicīgi ar sistēmisku ketokonazolu nozīmīgi palielina salmeterola sistēmisko iedarbību. Tas var izraisīt sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības biežuma 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 vietēju kortikosterīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta nosūtīšana pie oftalmologa, lai novērtētu iespējamos cēloņus, kas var ietvert kataraktu, glaukomu vai reti novērojamas slimības, piemēram, centrālu serozu horioretinopātiju (CSHR), par ko ziņots pēc sistēmiskas un vietējas kortikosteroīdu lietošanas.

Pediatriskā populācija

Everio Airmaster nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pusaudžiem, 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**

β adrenoblokatori var pavājināt vai neitralizēt salmeterola iedarbību. Jāizvairās gan no neselektīvo, gan selektīvo β blokatoru lietošanas, izņemot gadījumus, kad to lietošanai ir pārliecinoši iemesli. β2agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Īpaša piesardzība nepieciešama akūtas smagas astmas gadījumā, jo šo iedarbību var pastiprināt ksantīna atvasinājumu, steroīdu un diurētisku līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Lietojot vienlaicīgi ar citiem β adrenerģiskiem līdzekļiem, iespējama savstarpēji papildinoša ietekme.

Flutikazona propionāts

Normālos apstākļos pēc inhalācijas tiek sasniegta zema flutikazona propionāta koncentrācija plazmā, ko nosaka plašais pirmā loka metabolisms un augstais sistēmiskais klīrenss, ko mediē citohroms CYP3A4 zarnās un aknās. Tādējādi klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām aktīvajām vielām, ko nosaka flutikazona propionāts, ir maz ticama.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar flutikazona propionāta intranazālu lietošanu veseliem cilvēkiem 100 mg divas reizes dienā lietots ritonavīrs (spēcīgs citohroma CYP3A4 inhibitors) vairākus simtus reižu palielināja flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā, ievērojami pazeminot 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 darbības nomākumu. Ir jāizvairās no šīs kombinācijas lietošanas, ja vien paredzamais ieguvums neatsver paaugstināto sistēmisko glikokortikoīdu blakusparādību risku.

Nelielā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem nedaudz vājākais CYP3A inhibitors ketokonazols flutikazona propionāta iedarbību pēc vienreizējas inhalācijas palielināja par 150 %. Tas izraisīja lielāku kortizola līmeņa samazināšanos plazmā nekā tikai flutikazona propionāta lietošanas gadījumā. Paredzams, ka vienlaicīga ārstēšana ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu un kobicistatu saturošām zālēm, un vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, eritromicīnu, arī palielinās flutikazona propionāta sistēmisku iedarbību un sistēmisku blakusparādību risku. Ir jāizvairās no šo kombināciju lietošanas, ja vien paredzamais ieguvums neatsver paaugstināto sistēmisko glikokortikoīdu blakusparādību risku, un tādā gadījumā pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas kortikosteroīdu lietošanas sistēmiskās blakusparādības.

Salmeterols

*Spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

Lietojot vienlaicīgi ketokonazolu (400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalācijas veidā divas reizes 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 vienlaicīgi ar ketokonazolu, salmeterola eliminācijas pusperiods un salmeterola uzkrāšanās atkārtotas lietošanas gadījumā nepalielinājās.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar ketokonazolu, 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 vienlaicīgi eritromicīnu (500 mg iekšķīgi trīs reizes dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalācijas veidā divas reizes dienā) 15 veseliem cilvēkiem 6 dienas, nedaudz, bet statistiski nenozīmīgi palielinājās salmeterola koncentrācija (Cmax – 1,4 reizes un AUC – 1,2 reizes). Lietošana vienlaicīgi 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 β2 adrenoreceptoru agonistu un glikokortikosteroīdu lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Everio Airmaster 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 cilvēka 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 Everio Airmaster.

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

Everio Airmaster neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Tā kā Everio Airmaster 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 bijušas saistītas ar salmeterolu un flutikazona propionātu, sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām un biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 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 sistēmu klasifikācija** | **Nevēlamā blakusparādība** | **Biežums** |
| Infekcijas un infestācijas | Mutes dobuma un rīkles kandidoze | Bieži |
| Pneimonija (HOPS slimniekiem) | Bieži1,3,5 |
| Bronhīts | Bieži1,3 |
| Barības vada kandidoze | Reti |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Paaugstinātas jutības reakcijas ar šādām izpausmēm: |  |
| Ādas paaugstinātas jutības reakcijas | Retāk |
| Angioedēma (galvenokārt sejas, mutes dobuma un rīkles tūska) | Reti |
| Elpošanas sistēmas simptomi (elpas trūkums) | Retāk |
| Elpošanas sistēmas simptomi (bronhu spazmas) | Reti |
| Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktisks šoks | Reti |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi | Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru darbības nomākums, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, samazināts kaulu minerālais blīvums | Reti4 |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Hipokaliēmija | Bieži3 |
| Hiperglikēmija | Retāk4 |
| Psihiskie traucējumi | Trauksme | Retāk |
| Miega traucējumi | Retāk |
| Uzvedības pārmaiņas, tai skaitā pārmērīga psihomotora aktivitāte un aizkaitināmība (galvenokārt bērniem) | Reti |
| Depresija, agresivitāte (galvenokārt bērniem) | Nav zināmi |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes | Ļoti bieži1 |
| Trīce | Retāk |
| Acu bojājumi | Katarakta | Retāk |
| Glaukoma | Reti4 |
| Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu) | Nav zināmi4 |
| Sirds funkcijas traucējumi | Sirdsklauves | Retāk |
| Tahikardija | Retāk |
| Sirdsdarbības ritma traucējumi (tai skaitā supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistoles) | Reti |
| Priekškambaru fibrilācija | Retāk |
| Stenokardija | Retāk |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Nazofaringīts | Ļoti bieži2,3 |
| Rīkles kairinājums | Bieži |
| Aizsmakums/disfonija | Bieži |
| Sinusīts | Bieži1,3 |
| Paradoksālas bronhu spazmas | Reti4 |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Zilumi | Bieži1,3 |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Muskuļu krampji | Bieži |
| Traumatiski lūzumi | Bieži1,3 |
| Artralģija | Bieži |
| Mialģija | Bieži |

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

Ziņots par β2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvēm un galvassāpēm, bet tām bija tendence būt pārejošām un regulāras terapijas laikā mazināties.

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 Everio Airmaster 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 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 Everio Airmaster lietošanu.

Pediatriskā populācija

Iespējamās sistēmiskās blakusparādības ir Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru darbības nomākums un augšanas aizture bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bērniem var būt arī trauksme, miega traucējumi un uzvedības pārmaiņas, tai skaitā 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 informācija no klīniskiem pētījumiem par Everio Airmaster pārdozēšanu, tomēr tālāk sniegta informācija par abu aktīvo vielu pārdozēšanu:

Salmeterols

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

Flutikazona propionāts

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

**Hroniska inhalējamā flutikazona propionāta pārdozēšana**: jākontrolē virsnieru rezerves un var būt nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu terapija. Kad stāvoklis stabilizēts, ārstēšana jāturpina ar inhalējamiem kortikosteroīdiem ieteiktajā devā. Skatīt 4.4. apakšpunktā par virsnieru dziedzeru darbības nomākuma risku.

Flutikazona propionāta akūtas un hroniskas pārdozēšanas gadījumā jāturpina Everio Airmaster terapija devā, kas nepieciešama simptomu kontrolei.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

|  |  |
| --- | --- |
| Farmakoterapeitiskā grupa: | adrenerģiski līdzekļi kombinācijā ar kortikosteroīdiem vai citiem līdzekļiem, izņemot antiholīnerģiskus līdzekļus |
| ATĶ kods: | R03AK06 |

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Everio Airmaster satur salmeterolu un flutikazona propionātu, kam ir atšķirīgi darbības mehānismi. Tālāk raksturoti abu aktīvo vielu darbības mehānismi.

*Salmeterols*

Salmeterols ir selektīvs ilgstošas iedarbības (12 stundas) β2 adrenoreceptoru agonists ar garu sānu ķēdi, kas saistās pie receptora ārējās daļas.

Salmeteros rada ilgstošāku bronhodilatāciju, kas ilgst vismaz 12 stundas vairāk, nekā citi tradicionālie īslaicīgas iedarbības β2 agonisti, ieteiktās devas.

*Flutikazona propionāts*

Flutikazona propionātam ieteicamās inhalējamās devās piemīt spēcīga glikokortikoīdiem raksturīga pretiekaisuma iedarbība plaušās, kas samazina astmas simptomus un paasinājumus, radot mazāk blakusparādību nekā sistēmiski lietoti kortikosteroīdi.

*Klīniskā efektivitāte un drošums*

Tālāk aprakstītie pētījumi (GOAL, TORCH un SMART) tika veikti ar tādu pašu fiksētu devu kombināciju, kas ietvēra salmeterola ksinafoātu un flutikazona propionātu, taču pētījumos izmantoja iepriekš reģistrētas zāles; pētījumi netika veikti ar Everio Airmaster.

*Salmeterols/flutikazona propionāts – astmas klīniskie pētījumi*

Divpadsmit mēnešus ilgā pētījumā (*Gaining Optimal Asthma Control, GOAL*) 3416 pieaugušo un pusaudža vecuma pacientiem ar persistējošu astmu tika salīdzināts salmeterola/flutikazona propionāta un inhalējama kortikosteroīda (flutikazona propionāta) viena paša drošums un efektivitāte iepriekš noteiktu astmas ārstēšanas mērķu sasniegšanā. Zāļu deva tika palielināta ik pēc 12 nedēļām, līdz bija panākta *pilnīga kontrole*\*\* vai arī tika sasniegta maksimālā pētījuma zāļu deva. GOAL pierādīts, ka kontroli pār astmu panāca lielākam skaitam ar salmeterolu/flutikazona propionātu ārstēto pacientu, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar inhalējamo kortikosteroīdu (IKS), un šī kontrole tika panākta, lietojot mazāku kortikosteroīda devu.

\* *Labi kontrolēta* astma ar salmeterolu/flutikazona propionātu tika sasniegta ātrāk nekā tikai ar IKS. Ārstēšanas ilgums 50 % pētāmo personu, lai individuāli sasniegtu pirmo nedēļu ar labi kontrolētu stāvokli, bija 16 dienas salmeterola/flutikazona propionāta grupā salīdzinājumā ar 37 dienām IKS grupā. Apakšgrupā, kurā bija pētāmās personas ar astmu, kas iepriekš nebija lietojušas steroīdus, laiks līdz nedēļai ar individuāli labi kontrolētu stāvokli bija 16 dienas salmeterola/flutikazona propionāta grupā, salīdzinot ar 23 dienām pēc ārstēšanas ar IKS.

Kopējie pētījuma rezultāti bija šādi:

|  |
| --- |
| **Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem pēc 12 mēnešiem bija izdevies panākt labu kontroli (LK)\* un pilnīgu kontroli (PK)\*\* pār astmu** |
| **Ārstēšana pirms pētījuma** | **Salmeterols/FP** | **FP** |
| **LK** | **PK** | **LK** | **PK** |
| **Bez IKS** (tikai īslaicīgas darbības β agonisti (ĪDBA)) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| **Maza IKS deva** (≤ 500 mikrogrami beklometazona dipropionāta (BDP) vai tā ekvivalents/dienā) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| **Vidēji liela IKS deva** (> 500 līdz 1000 mikrogrami BDP vai tā ekvivalents/dienā) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| **Apkopotie rezultāti visos 3 ārstēšanas līmeņos** | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

\* Laba astmas kontrole – 2 vai mazāk dienas nedēļā ar simptomu līmeni, kas lielāks par 1 (simptomu līmenis 1 definēts kā īslaicīgi simptomi vienu īsu periodu dienas laikā), ĪDBA tiek lietoti ne vairāk par 2 dienām un ne vairāk par 4 reizēm nedēļā, ir 80 % vai vairāk no paredzētās maksimālās izelpas plūsmas no rīta, nav pamošanās naktī, nav paasinājumu un blakusparādību, kuru dēļ būtu nepieciešama terapijas maiņa.

\*\* Pilnīga astmas kontrole – nav simptomu, netiek lietoti ĪDBA, ir 80 % vai vairāk no paredzētās maksimālās izelpas plūsmas no rīta, nav pamošanās naktī, nav paasinājumu un blakusparādību, kuru dēļ būtu nepieciešama terapijas maiņa.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka 50/100 mikrogramus salmeterola/flutikazona propionāta divas reizes dienā var apsvērt par sākotnējo balstterapiju pacientiem ar vidēji smagu persistējošu astmu, kuriem par būtisku uzskatāma astmas kontroles panākšana īsā laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dubultmaskētā, randomizētā paralēlu grupu pētījumā, kurā piedalījās 318 pacienti ar persistējošu astmu, kuru vecums bija ≥ 18 gadu, divu nedēļu garumā tika vērtēts divu salmeterola/flutikazona propionāta inhalāciju divas reizes dienā (dubulta deva) drošums un panesamība. Pētījums liecināja, ka katra stipruma salmeterola/flutikazona propionāta inhalāciju dubultošana līdz 14 dienu garumā nedaudz palielināja ar β agonistu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības (trīce; 1 pacients [1 %], salīdzinot ar 0, sirdsklauves; 6 [3 %], salīdzinot ar 1 [< 1 %], muskuļu krampji; 6 [3 %], salīdzinot ar 1 [< 1 %]) un bija vērojama līdzīga ar inhalējamiem kortikosteroīdiem saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība (piemēram, mutes kandidoze; 6 [6 %], salīdzinot ar 16 [8 %], aizsmakums; 2 [2 %], salīdzinot ar 4 [2 %]), salīdzinot ar vienu inhalāciju divas reizes dienā. Ja ārsts apsver salmeterola/flutikazona propionāta devas dubultošanu pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešama īslaicīga (līdz 14 dienām) papildu terapija ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, jāņem vērā neliels ar β agonistiem saistīto nevēlamo blakusparādību pieaugums.

*Salmeterols/flutikazona propionāts HOPS – klīniskie pētījumi*

TORCH bija 3 gadus ilgs pētījums, kas pacientiem ar HOPS vērtēja terapijas ieteikmi uz jebkāda cēloņa mirstību, lietojot salmeterola/flutikazona propionāta 50/500 mikrogramu inhalācijas pulveri divas reizes dienā, salmeterola 50 mikrogramu inhalācijas pulveri divreiz dienā, flutikazona propionāta (FP) 500 mikrogramu inhalācijas pulveri divas reizes dienā vai placebo. HOPS pacienti, kuriem sākumstāvoklī (pirms bronhodilatatora lietošanas) FEV1 bija < 60 % no paredzamās normas, tika randomizēti dubultmaskētai 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 cēloņa mirstības mazināšanās 3 gadu laikā, lietojot salmeterolu/flutikazona propionātu salīdzinājumā ar placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo****N = 1524** | **Salmeterols 50****N = 1521** | **FP 500****N = 1534** | **Salmeterols/flutikazona propionāts 50/500****N = 1533** |
| Mirstība jebkura cēloņa 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 flutikazona propionātam/salmeterolam 500/50 pret abām atsevišķām 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-rank* analīzes atbilstoši smēķēšanas stāvoklim |

Salīdzinot ar placebo grupu, pacientiem, kuri terapijā lietoja salmeterolu/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/flutikazona propionāta grupā.

Salmeterola/flutikazona propionāta (FP) lietošana, salīdzinot ar salmeterolu, FP un placebo lietošanu, būtiski mazināja vidēji smagu un smagu paasinājumu vidējo skaitu gada laikā (vidējais biežums salmeterola/flutikazona propionāta grupā bija 0,85, salīdzinot ar 0,97 salmeterola grupā, 0,93 FP grupā un 1,13 placebo grupā). Tas nozīmē vidēji smagu un smagu paasinājumu biežuma samazināšanos 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 FP (95 % TI: 1‑16 %, p=0,024). Salmeterols un FP nozīmīgi samazināja paasinājumu 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/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 FP, bija -1,2 vienības (p=0,017). Par klīniski nozīmīgu tiek uzskatīta samazināšanās par 4 vienībām.

Aprēķinātā pneimonijas iespējamība 3 gadu laikā, kas ziņota kā blakusparādība, bija 12,3 % placebo grupā, 13,3 % salmeterola, 18,3 % FP un 19,6 % salmeterola/flutikazona propionāta grupā (riska attiecība salmeterolam/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 atzina pneimoniju, bija 7 placebo grupā, 9 salmeterola, 13 FP un 8 salmeterola/flutikazona propionāta grupā. Iespējamu kaulu lūzumu ziņā nebija nozīmīgas atšķirības (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterola, 5,4 % FP un 6,3 % salmeterola/flutikazona propionāta grupā; riska attiecība salmeterolam/flutikazona propionātam salīdzinājumā ar placebo: 1,22, 95 % TI: 0,87‑1,72, p=0,248).

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

Pētījumi SCO40043 un SCO100250 bija rabdomizēti, dubultmaskēti, paralēlu grupu replicētie pētījumi, lai salīdzinātu divas reizes dienā lietota salmeterola/flutikazona propionāta 50/250 mikrogramu devas (deva, kas Eiropas Savienībā nav apstiprināta HOPS ārstēšanai) un divas reizes dienā lietota salmeterola 50 mikrogramu devas ietekmi uz vidēji smagu/smagu slimības paasinājumu skaitu gada laikā pētāmajām personām ar HOPS, kurām FEV1 vērtība ir mazāka par 50 % no prognozējamās un anamnēzē ir slimības paasinājumi. Vidēji smagus/smagus slimības paasinājumus definēja kā simptomu pasliktināšanos, kuras dēļ bija nepieciešama perorālo kortikosteroīdu un/vai antibiotiku lietošana vai pacienta hospitalizācija.

Pētījumiem bija 4 nedēļu ievadperiods, kura laikā visas pētāmās personas saņēma nemaskētu terapiju ar salmeterolu/FP 50/250, lai standartizētu HOPS farmakoterapiju un stabilizētu slimību pirms randomizācijas pētījuma zāļu maskētai saņemšanai 52 nedēļas. Pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1, lai lietotu salmeterolu/FP 50/250 (kopā ITT n = 776) vai salmeterolu (kopā ITT n = 778). Pirms ievadperioda pētāmās personas pārtrauca lietot līdzšinējās zāles HOPS ārstēšanai, izņemot īslaicīgas darbības bronhodilatatorus. Ārstēšanas laikā nebija atļauts vienlaicīgi lietot inhalējamos ilgstošas darbības β2 agonistus un antiholīnerģiskos līdzekļus, salbutamola/ipratropija bromīda kombinētos preparātus, perorālos β2 agonistus un teofilīna preparātus. Perorālo kortikosteroīdu un antibiotiku lietošana bija atļauta HOPS paasinājumu akūtai ārstēšanai, ievērojot noteiktas lietošanas vadlīnijas. Pētāmās personas pētījumu laikā pēc vajadzības lietoja salbutamolu.

Abu pētījumu rezultāti liecināja, ka ārstēšana ar salmeterolu/flutikazona propionātu 50/250 bija saistīta ar būtiski mazāku vidēji smagu/smagu HOPS paasinājumu skaitu gada laikā salīdzinājumā ar salmeterolu (SCO40043: attiecīgi 1,06 un 1,53 uz vienu pētāmo personu gada laikā, biežuma attiecība 0,70, 95 % TI: 0,58 līdz 0,83, p < 0,001; SCO100250: attiecīgi 1,10 un 1,59 uz vienu pētāmo personu gada laikā, biežuma attiecība 0,70, 95 % TI: 0,58 līdz 0,83, p < 0,001). Atrades par sekundāriem efektivitātes mērķa kritērijiem (laiks līdz pirmam vidēji smagam/smagam paasinājumam, tādu paasinājumu skaits gada laikā, kad nepieciešami perorālie kortikosteroīdi, un FEV1 vērtība no rīta pirms zāļu lietošanas) bija būtiski labākas salmeterolam/flutikazona propionātam 50/250 mikrogramu divreiz dienā, salīdzinot ar salmeterolu. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs, izņemot lielāku pneimonijas un noteiktu lokālu blakusparādību (kandidozes un disfonijas) sastopamību grupā, kurā divas reizes dienā lietoja salmeterolu/flutikazona propionātu 50/250 mikrogramu devā salīdzinājumā ar salmeterola grupu. Ar pneimoniju saistītus notikumus novēroja 55 pētāmajām personām (7 %) grupā, kurā divas reizes dienā lietoja salmeterolu/flutikazona propionātu 50/250 mikrogramu devā, un 25 pētāmajām personām (3 %) salmeterola grupā. Šķiet, ka ziņotas pneimonijas palielinātā sastopamība, divas reizes dienā lietojot salmeterolu/flutikazona propionātu 50/250 mikrogramu devā, ir līdzīga apmēra kā sastopamība, par kādu ziņots pēc salmeterola/flutikazona propionāta lietošanas divas reizes dienā 50/500 mikrogramu devā pētījumā TORCH.

**Astma**

*The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)*

SMART bija 28 nedēļas ilgs pētījums ASV, kurā vērtēja papildus parastajai astmas terapijai pievienota salmeterola drošumu, salīdzinot ar placebo, pusaudžu vecuma un pieaugušām pētāmajām personām. Lai gan nebija būtiskas atšķirības primārā mērķa kritērijā, kas bija kombinēts un ietvēra ar elpošanu saistīto nāves gadījumu skaitu un ar elpošanu saistīto dzīvībai bīstamu notikumu skaitu, pētījumā tika konstatēts būtiski lielāks ar astmu saistīto nāves gadījumu skaits pacientiem, kuri lietoja salmeterolu (13 nāves gadījumi no 13 176 pacientiem, kuri lietoja salmeterolu, un 3 nāves gadījumi no 13 179 pacientiem, kuri lietoja placebo). Pētījums nebija veidots, lai novērtētu vienlaicīgi lietoto inhalējamo kortikosteroīdu ietekmi, un par IKS lietošanu pētījuma sākumā ziņoja tikai 47 % pētāmo personu.

Salmeterola-FP drošums un efektivitāte salīdzinājumā ar tikai FP astmas gadījumā

Tika veikti divi 26 nedēļas ilgi daudzcentru pētījumi, lai salīdzinātu salmeterola-FP un tikai FP drošumu un efektivitāti, no kuriem vienā piedalījās pieaugušas un pusaudžu vecuma pētāmās personas (AUSTRI pētījums), bet otrā - pediatriskas pētāmās personas 4‑11 gadu vecumā (VESTRI pētījums). Abos pētījumos iesaistītām pētāmām personām bija vidēji smaga līdz smaga persistējoša astma ar anamnēzē esošu hospitalizāciju saistībā ar astmu vai astmas paasinājumu iepriekšējā gada laikā. Abos pētījumos primārais mērķis bija noskaidrot, vai IDBA pievienošana IKS terapijai (salmeterols-FP) bija vismaz līdzvērtīga tikai IKS (FP), vērtējot būtisku ar astmu saistītu gadījumu risku (ar astmu saistīta hospitalizācija, endotraheāla intubācija un nāve). Sekundārais efektivitātes mērķis šajos pētījumos bija novērtēt, vai IKS/IDBA (salmeterols-FP) terapija bija pārāka par terapiju tikai ar IKS (FP), vērtējot pēc smagiem astmas paasinājumiem (ko definē kā astmas pastiprināšanos, kad nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu lietošana vismaz 3 dienas, vai pacienta hospitalizāciju, vai neatliekamās palīdzības saņemšanu astmas dēļ, kad bijusi nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu lietošana).

AUSTRI un VESTRI pētījumos kopumā tika randomizēti un terapiju saņēma attiecīgi 11 679 un 6208 pētāmās personas. Primārā drošumu raksturojošā mērķa kritērija vērtējumā vismaz līdzvērtīgs efekts tika panākts abos pētījumos (skatīt tālāk esošo tabulu).

Ar astmu saistīti būtiski notikumi 26 nedēļas ilgos pētījumos AUSTRI un VESTRI

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterols-FP(n = 5834) | Tikai FP(n = 5845) | Salmeterols-FP(n = 3107) | Tikai FP(n = 3101) |
| Kombinētais mērķa kritērijs(ar astmu saistītahospitalizācija,endotraheāla intubācija vaināve) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) | 27 (0,9 %) | 21 (0,7 %) |
| Salmeterols-FP/FP riska attiecība (95 % TI) | 1029(0,638-1,662)a |  | 1285(0,726-2,272)b |  |
| Nāve | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ar astmu saistītahospitalizācija | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotraheāla intubācija | 0 | 2 | 0 | 0 |

a Ja rezultātā iegūtā relatīvā riska augšējā prognozējamā 95 % TI vērtība bija mazāka par 2,0, tika secināts, ka efekts ir vismaz līdzvērtīgs.

b Ja rezultātā iegūtā relatīvā riska augšējā prognozējamā 95 % TI vērtība bija mazāka par 2,675, tika secināts, ka efekts ir vismaz līdzvērtīgs.

Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs tika novērots abos pētījumos, proti, bija vērojams laika līdz pirmajam astmas paasinājumam samazinājums ar salmeterolu-FP salīdzinājumā ar FP, tomēr statistiskā ticamība tika panākta tikai AUSTRI pētījumā.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterosl-FP(n = 5834) | Tikai FP(n = 5845) | Salmeterols-FP(n = 3107) | Tikai FP(n = 3101) |
| Pētāmo personu skaits, kam radās astmas paasinājums | 480 (8 %) | 597 (10 %) | 265 (9 %) | 309 (10 %) |
| Salmeterols-FP/FP riska attiecība (95 % TI) | 0,787(0,698, 0,888) | 0,859(0,729, 1,012) |

Pediatriskā populācija

Everio Airmaster nav indicēts lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tālāk aprakstītie pētījumi bija veikti ar iepriekš reģistrētām zālēm; aprakstītie pētījumi nebija veikti ar Everio Airmaster.

SAM101667 pētījumā 158 bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem ar simptomātisku astmu salmeterola/flutikazona propionāta kombinācija attiecībā uz simptomu kontroli un plaušu funkciju bija tikpat efektīva kā dubulta flutikazona propionāta deva. 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, abus lietojot divas reizes 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 divas reizes dienā saņēma vai nu salmeterolu/flutikazona propionātu (50/100 mikrogrami), vai tikai 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 ārstēšanas grupā nebija konstatējama patoloģiski zema kortizola ekskrēcija urīnā 24 stundu laikā. Starp ārstēšanas grupām nebija citu lietošanas drošuma raksturlielumu atšķirību.

*Flutikazona propionātu saturošas zāles astmas gadījumā grūtniecības laikā*

Tika veikts retrospektīvs kohortu novērojuma epidemioloģiskais pētījums, izmantojot elektroniskus veselības datus no Apvienotās Karalistes, lai novērtētu būtisku iedzimtu patoloģiju (BIP) risku pēc inhalējamā FP viena paša un salmeterola-FP iedarbības pirmā trimestra laikā salīdzinājumā ar IKS bez FP. Šajā pētījumā netika iekļauts salīdzinājums ar placebo.

Astmas kohortā 5362 gadījumos grūtniecības pirmajā trimestrī tika lietots IKS, un tika identificēts 131 BIP gadījums; 1612 gadījumos (30 %) grūtniecības pirmajā trimestrī tika lietots FP vai salmeterols-FP, un tika identificēti 42 gadījumi, kad bija diagnosticēta BIP. Līdz 1 gada vecumam diagnosticētas BIP koriģētā izredžu attiecība bija 1,1 (95 % TI: 0,5‑2,3), vērtējot sievietes ar vidēji smagu astmu, kuras lietoja FP, salīdzinot ar IKS lietojošām sievietēm, kas nelietoja FP, un 1,2 (95 % TI: 0,7‑2,0), vērtējot sievieties ar nopietnu līdz smagu astmu. Netika novērotas BIP riska atšķirības atkarībā no tā, vai pirmā trimestra laikā bija lietots tikai FP vai salmeterols-FP. Absolūtais BIP risks apakšgrupās pēc astmas smaguma bija no 2,0 līdz 2,9 uz 100 grūtniecībām, kuru laikā bija lietots FP, kas atbilst rezultātiem pētījumā par 15 840 grūtniecībām, kuru laikā nebija lietotas astmas zāles, par ko atrodami dati Vispārējās prakses zinātniskajā datubāzē (2,8 BIP gadījumi uz 100 grūtniecībām).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Attiecībā uz farmakokinētiskajām īpašībām, abas sastāvdaļas var apskatīt atsevišķi.

*Salmeterols*

Salmeterols iedarbojas lokāli plaušās, tādēļ koncentrācija plazmā neliecina par terapeitisko iedarbību. Turklāt ir pieejami tikai ierobežoti dati par salmeterola farmakokinētiku sakarā ar tehniskām grūtībām noteikt aktīvās vielas 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 izmantotās inhalāciju ierīces.

Pacientiem ar astmu vai HOPS novēroja mazāku inhalējamā flutikazona propionāta sistēmiskās iedarbības pakāpi.

Uzsūkšanās

Sistēmiskā uzsūkšanās notiek galvenokārt no plaušām un sākotnēji tā ir strauja, tad ilgstoša. Inhalētās devas atlikusī daļa var tikt norīta, bet, sakarā ar zemo šķīdību ūdenī un presistēmisko metabolizēšanos, tas maz ietekmē sistēmisko koncentrāciju, tādēļ pieejamība pēc perorālas lietošanas ir mazāka par 1 %. Sistēmiskā koncentrācija lineāri pieaug, palielinot inhalējamās devas lielumu.

Izkliede

Flutikazona propionātam ir raksturīgs augsts plazmas klīrenss (apmēram 1150 ml/min), liels izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (apmēram 300 l) un terminālais eliminācijas pusperiods apmēram 8 stundas. Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir 91 %.

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

*Paediatriskā populācija*

Everio Airmaster nav indicēts lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam. Tālāk aprakstītie pētījumi bija veikti ar iepriekš reģistrētām zālēm; aprakstītie pētījumi nebija veikti ar Everio Airmaster.

Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus no 9 kontrolētiem klīniskiem pētījumiem ar dažādām ierīcēm (sausā pulvera inhalators, fiksētu devu inhalators), kuros piedalījās 350 pacienti ar astmu vecumā no 4 līdz 77 gadiem (174 pacienti vecumā no 4 līdz 11 gadiem), novēroja lielāku flutikazona propionāta sistēmisko iedarbību pēc salmeterola/flutikazona sausā pulvera inhalatora 50/100 lietošanas salīdzinājumā ar flutikazona propionāta sausā pulvera inhalatoru 100.

Ģeometriskā vidējā attiecība [90 % TI] salmeterola/flutikazona propionāta un flutikazona propionāta sausā pulvera inhalatora salīdzinājums bērnu un pusaudžu/pieaugušo populācijā

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Terapija (pētāmā un atsauces)*** | ***Populācija*** | ***AUC*** | ***Cmax*** |
| *Salmeterola/flutikazona propionāta sausā pulvera inhalators 50/100flutikazona propionāta sausā pulvera inhalators 100* | *Bērni(4–11 g.v.)* | *1,20 [1,06 – 1,37]* | *1,25 [1,11 – 1,41]* |
| *Salmeterola/flutikazona propionāta sausā pulvera inhalators 50/100flutikazona propionāta sausā pulvera inhalators 100* | *Pusaudži/pieaugušie(≥ 12 g.v.)* | *1,52 [1,08 – 2,13]* | *1,52 [1,08 – 2,16]* |

21 dienu ilgas ārstēšanas efektu ar salmeterola/flutikazona 25/50 mikrogramu inhalatoru (2 inhalācijas divas reizes dienā ar krājtelpu vai bez tās) vai salmeterola/flutikazona sausā pulvera 50/100 mikrogramu inhalatoru (1 inhalācija divas reizes dienā) vērtēja 31 bērnam vecumā no 4 līdz 11 gadiem ar vieglu astmu. Salmeterola sistēmiskā iedarbība, lietojot salmeterola/flutikazona inhalatoru, salmeterola/flutikazona inhalatoru ar krājtelpu un salmeterola/flutikazona sausā pulvera inhalatoru, bija līdzīga (attiecīgi 126 pg h/ml [95 % TI: 70; 225], 103 pg h/ml [95 % TI: 54; 200] un 110 pg h/ml [95 % TI: 55; 219]). Flutikazona propionāta sistēmiskā iedarbība, lietojot salmeterola/flutikazona inhalatoru ar krājtelpu (107 pg h/ml [95 % TI: 45,7; 252,2]) un salmeterola/flutikazona sausā pulvera inhalatoru (138 pg h/ml [95 % TI: 69,3; 273,2]), bija līdzīga, taču, lietojot salmeterola/flutikazona inhalatoru, tā bija vājāka (24 pg h/ml [95 % TI: 9,6; 60,2]).

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Vienīgais drošuma apdraudējums cilvēkiem, kas konstatēts pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot atsevišķi salmeterolu un flutikazona propionātu, bija saistīts ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos pierādīts, ka glikokortikosteroīdi izraisa patoloģijas (aukslēju šķeltne, skeleta patoloģijas). Tomēr nešķiet, ka šie eksperimentu ar dzīvniekiem rezultāti būtu attiecināmi uz cilvēkiem ieteiktām devām. Salmeterola pētījumos ar dzīvniekiem embriofetālā toksicitāte ir pierādīta tikai ar ļoti augstu ekspozīcijas līmeni. Pēc vienlaicīgas lietošanas devās, pie kurām ir zināma glikokortikoīdu spēja inducēt patoloģiskas pārmaiņas, žurkām tika konstatēta palielināta nabas artērijas transpozīcijas un pakauša kaula nepilnīgas osifikācijas sastopamība. Ne salmeterola ksinafoātam, ne flutikazona propionātam nav konstatēta iespējama genotoksiska iedarbība.

**6. 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**

Inhalāciju pulveris ir iepildīts blisterī uz formētas alumīnija/OPA/PVH bāzes folijas ar noplēšamu PETF-plēves/papīra/PVH aizvākojumu foliju. Blistera plaksnīte ir ievietota formētā baltā plastmasas ierīcē ar violetu (50/500 mikrogramu stiprumam) bīdāmu iemutņa vāciņu un ar sarkanu drošības aizslēgu.

Inhalators ir iepakots trīskāršā laminētā folijas maisiņā, kas sastāv no poliestera/ADH/alumīnija/ADH/polietilēna plēves.

Plastmasas ierīces ir iepakotas kartona kastītēs, kuras satur:

1 × 60 devas Everio Airmaster

vai 2 x 60 devas Everio Airmaster

vai 3 x 60 devas Everio Airmaster

vai 10 x 60 devas Everio Airmaster

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Everio Airmaster atbrīvo pulveri, kas tiek ieelpots plaušās. Devu indikators uz Everio Airmaster parāda atlikušo devu skaitu. Sīkākus norādījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praha 10

Čehija

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

Everio Airmaster 50/500 mikrogrami/devā inhalācijas pulveris, dozēts: 21-0003

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 8. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2021