

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AirFluSal Forspiro, 50 μικρογραμμάρια/250 μικρογραμμάρια/δόση, κόνις για εισπνοή σε δόσεις
AirFluSal Forspiro, 50 μικρογραμμάρια/500 μικρογραμμάρια/δόση, κόνις για εισπνοή σε δόσεις

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σταθερή δόση AirFluSal Forspiro παρέχει:

Για τα 50 μικρογραμμάρια/250 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις:

50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ξιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης

Που αντιστοιχούν σε χορηγούμενη δόση:

45 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης (ως ξιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 233 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουטיκαζόνης

Έκδοχο με γνωστή δράση: μονοϋδρική λακτόζη: 12,20 mg ανά σταθερή δόση

Κάθε σταθερή δόση AirFluSal Forspiro παρέχει:

Για τα 50 μικρογραμμάρια/500 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις:

50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ξιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Που αντιστοιχούν σε χορηγούμενη δόση:

45 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης (ως ξιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 465 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: μονοϋδρική λακτόζη: 11,95 mg ανά σταθερή δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις

Λευκή, ομοιογενής κόνις

Η κόνις σε δόσεις που περιέχεται σε κυψέλες (blisters), χορηγείται με πλαστική συσκευή εισπνοών ξηρής κόνεως, μωβ χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άσθμα

Το AirFluSal Forspiro ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του άσθματος, όπου η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού (β_2 διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς) είναι κατάλληλη:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και 'κατ' επίκληση' χρήση εισπνεόμενων β_2 διεγερτών βραχείας δράσης
- ή
- σε ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β_2 διεγέρτες μακράς δράσης.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Το AirFluSal Forspiro ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ, με FEV₁ <60% της αναμενόμενης φυσιολογικής τιμής (προ της χορήγησης βρογχοδιασταλτικού) και με ιστορικό επανειλημμένων παροξυσμών, που εμφανίζουν σημαντικά συμπτώματα παρά την τακτική βρογχοδιασταλτική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης:

Το AirFluSal Forspiro προορίζεται αποκλειστικά για εισπνεόμενη χρήση.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν επίγνωση ότι πρέπει να χρησιμοποιούν καθημερινά το AirFluSal Forspiro για μέγιστο όφελος, ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον γιατρό, έτσι ώστε η δόση του AirFluSal Forspiro που λαμβάνουν να παραμένει η βέλτιστη και να αλλάζει μόνον κατόπιν ιατρικής συμβουλής.

Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε να χορηγείται η μικρότερη δόση που επιτυγχάνει τον αποτελεσματικό έλεγχο των συμπτωμάτων. Όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη χαμηλότερη περιεκτικότητα του συνδυασμού, χορηγούμενου δύο φορές την ημέρα, τότε το επόμενο βήμα θα μπορούσε να περιλαμβάνει δοκιμή μόνον του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.

Εναλλακτικά, οι ασθενείς που χρειάζονται ένα β₂ διεγέρτη μακράς δράσης, μπορούν να ρυθμιστούν σε AirFluSal Forspiro χορηγούμενο μια φορά την ημέρα εάν, κατά τη γνώμη του συνταγογράφοντος γιατρού, αυτή θα επαρκούσε να διατηρήσει τον έλεγχο της νόσου. Σε περίπτωση χορήγησης της δόσης μια φορά την ημέρα, όταν ο ασθενής έχει ιστορικό νυκτερινών συμπτωμάτων η δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ και όταν ο ασθενής έχει ιστορικό κυρίως ημερήσιων συμπτωμάτων η δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την περιεκτικότητα του AirFluSal Forspiro που παρέχει την κατάλληλη δόση προπιονικής φλουτικαζόνης για τη βαρύτητα της νόσου τους. Εάν ένας μεμονωμένος ασθενής χρειάζεται δόσεις εκτός του συνιστώμενου σχήματος, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β₂ διεγέρτη ή/και κορτικοστεροειδούς.

Δοσολογία

Συνιστώμενες δόσεις:

Άσθμα

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας άνω των 12 ετών:

Μία εισπνοή 250 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης δύο φορές την ημέρα.

ή

Μία εισπνοή 500 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης δύο φορές την ημέρα.

Μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση δοκιμαστικής χρήσης του AirFluSal Forspiro για σύντομο χρονικό διάστημα, ως αρχική θεραπεία συντήρησης, σε ενήλικες ή εφήβους με μέτριο επίμονο άσθμα (ορίζονται ως οι ασθενείς με καθημερινά συμπτώματα, καθημερινή χρήση θεραπείας διάσωσης και μέτριο έως σοβαρό περιορισμό της ροής του αέρα) για τους οποίους ο γρήγορος έλεγχος του άσθματος είναι ουσιώδους σημασίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι μία εισπνοή 100 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης (χορηγούμενων μεμονωμένα ή υπό μορφή σταθερού συνδυασμού) δύο φορές την ημέρα.

Μόλις επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος, θα πρέπει να αναθεωρηθεί η θεραπεία και να εξεταστεί κατά πόσο θα πρέπει να μειωθεί σταδιακά, ώστε οι ασθενείς να λαμβάνουν μόνον εισπνεόμενο

κορτικοστεροειδές. Είναι σημαντική η τακτική επαναξιολόγηση των ασθενών καθώς μειώνεται σταδιακά η θεραπεία.

Δεν έχει αποδειχθεί σαφές όφελος έναντι της εισπνεόμενης προπιονικής φλουτικαζόνης μόνον ως αρχική θεραπεία συντήρησης, όταν απουσιάζουν ένα ή δύο από τα κριτήρια βαρύτητας. Γενικά, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή παραμένουν η θεραπεία πρώτης γραμμής για τους περισσότερους ασθενείς. Το AirFluSal Forspiro δεν προορίζεται για αρχική αντιμετώπιση ήπιου άσθματος.

Η σαλμετερόλη/προπιονική φλουτικαζόνη σε περιεκτικότητα των 50 μικρογραμμαρίων/100 μικρογραμμαρίων δεν είναι κατάλληλη για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα. Συνιστάται επιβεβαίωση της κατάλληλης δοσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς πριν μπορέσει να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε σταθερός συνδυασμός σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

Για δόσεις που δεν μπορούν να επιτευχθούν με το AirFluSal Forspiro υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα με άλλες περιεκτικότητες σε σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη.

ΧΑΠ

Ενήλικες:

Μία εισπνοή 500 μικρογραμμαρίων προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμαρίων σαλμετερόλης δύο φορές την ημέρα.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του AirFluSal Forspiro σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Άσθμα:

Το AirFluSal Forspiro δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά.

ΧΑΠ:

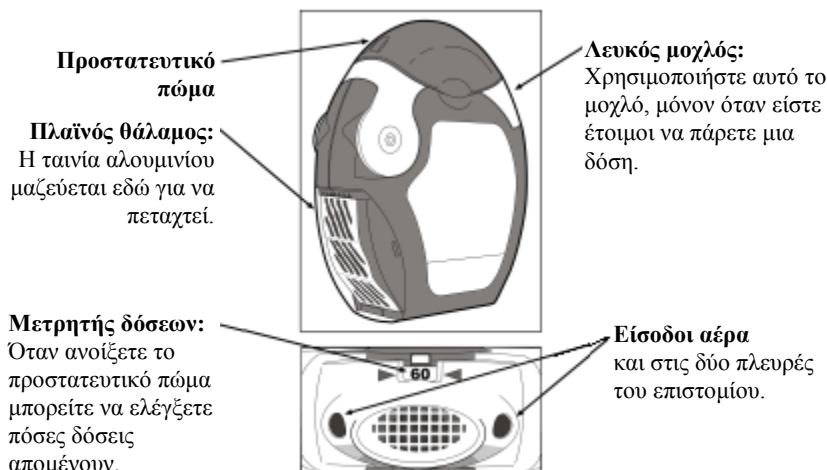
Το AirFluSal Forspiro δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους.

Οδηγίες χρήσης:

Θα πρέπει να γίνει επίδειξη στους ασθενείς πώς να χρησιμοποιούν τη συσκευή εισπνοών Forspiro και η ορθή χρήση της θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά.

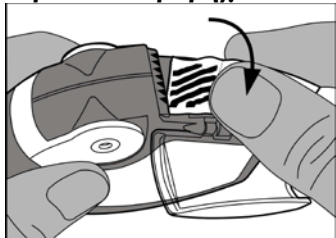
Η συσκευή εισπνοών περιέχει 60 δόσεις φαρμάκου υπό μορφή κόνεως σε περιελιγμένη ταινία αλουμινίου. Έχει έναν μετρητή δόσεων που δείχνει πόσες δόσεις απομένουν και μετρά αντίστροφα από το 60 μέχρι το 0. Όταν ο μετρητής φτάσει στις τελευταίες 10 δόσεις, οι αριθμοί εμφανίζονται σε κόκκινο φόντο.

Η συσκευή εισπνοών δεν ξαναγεμίζει – θα πρέπει να απορρίπτεται, όταν αδειάζει και να αντικαθίσταται με καινούρια.



Πριν χρησιμοποιηθεί η συσκευή εισπνοών

- Το διαφανές καπάκι του πλαϊνού θαλάμου πρέπει να ανοίξει.
- Η ταινία αλουμινίου πρέπει να αφαιρεθεί από τον πλαϊνό θάλαμο, αφού σκιστεί προσεκτικά κατά πλάτος στο οδοντωτό έλασμα του πλαϊνού θαλάμου, όπως δείχνει η παρακάτω εικόνα. Η ταινία **δεν πρέπει να τραβηχτεί απότομα.**



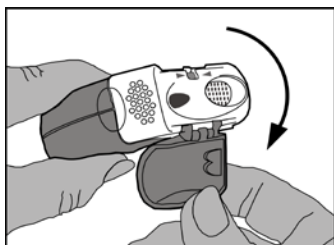
- Ο πλαϊνός θάλαμος πρέπει να κλείσει και η χρησιμοποιημένη ταινία πρέπει να απορριφθεί.

Σημείωση: Καθώς χρησιμοποιείται η συσκευή εισπνοών, ο πλαϊνός θάλαμος θα γεμίζει σταδιακά με χρησιμοποιημένη ταινία. Τα τμήματα της ταινίας αλουμινίου που φέρουν **μαύρες ραβδώσεις δεν περιέχουν φάρμακο**. Τελικά θα εμφανιστούν στον πλαϊνό θάλαμο τα αριθμημένα τμήματα της ταινίας. **Δεν πρέπει ποτέ να μαζευτούν περισσότερα από 2 τμήματα της ταινίας αλουμινίου** στον πλαϊνό θάλαμο, καθώς μπορεί να προκαλέσουν εμπλοκή στη συσκευή εισπνοών. Η ταινία πρέπει να σκίζεται προσεκτικά, όπως δείχνει η παραπάνω εικόνα, και να απορρίπτεται με ασφάλεια.

Χρήση της συσκευής εισπνοών

Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατιέται στα χέρια, όπως δείχνουν οι εικόνες.

1. Άνοιγμα



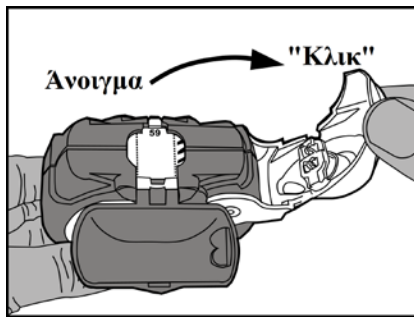
- Το προστατευτικό **πόμα πρέπει να ανοίξει προς τα κάτω**, ώστε να αποκαλυφθεί το επιστόμιο.
- Ο μετρητής δόσεων πρέπει να ελεγχθεί, για να διαπιστωθεί πόσες δόσεις απομένουν.

2. Προετοιμασία δόσης

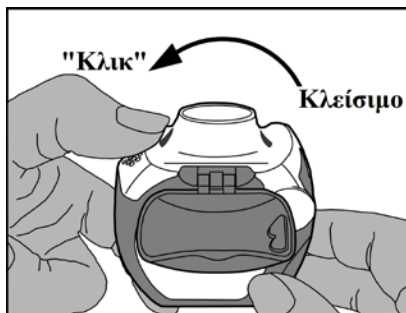


- Η άκρη του **λευκού μοχλού πρέπει να ανασηκωθεί**. Ο πλαϊνός θάλαμος πρέπει να είναι κλειστός.

Σημείωση: Ο λευκός μοχλός πρέπει να λειτουργήσει μόνον, όταν ο ασθενής είναι έτοιμος να εισπνεύσει μια δόση του φαρμάκου. Αν ο ασθενής παίζει με το λευκό μοχλό, θα σπαταλήσει δόσεις.



- **Άνοιγμα:** Ο λευκός μοχλός πρέπει να μετακινηθεί ως εκεί που φτάνει, **μέχρι να ακουστεί ένα 'κλικ'**. Αυτή η ενέργεια φέρνει μια νέα δόση στη θέση της και ο αριθμός της εμφανίζεται στο επάνω μέρος.



Κλείσιμο: Στη συνέχεια ο λευκός μοχλός πρέπει να κλείσει τελείως, έτσι ώστε να επανέλθει με ένα κλικ στην αρχική του θέση. Η συσκευή εισπνοών είναι τώρα έτοιμη για άμεση χρήση.

3. Εισπνοή της δόσης

- Μακριά από το επιστόμιο της συσκευής, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει όσο περισσότερο αέρα μπορεί, χωρίς να νιώσει δυσφορία. Δεν πρέπει **ποτέ να εκπνεύσει κατευθείαν μέσα** στη συσκευή, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δόση.
- Η συσκευή πρέπει να κρατηθεί στο επίπεδο του στόματος με το **προστατευτικό πώμα προς τα κάτω**.
- Τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφιχτά γύρω από το επιστόμιο.
- Ο ασθενής πρέπει να εισπνεύσει σταθερά και βαθιά μέσω της συσκευής, όχι από τη μύτη.



- Η συσκευή πρέπει να απομακρυνθεί από το στόμα και η **αναπνοή να κρατηθεί επί 5-10 δευτερόλεπτα** ή όσο το δυνατόν περισσότερο, χωρίς να προκληθεί δυσφορία.
- Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά, **αλλά όχι μέσα στη συσκευή**.
- Το προστατευτικό πώμα πρέπει να κλείσει πάνω από το επιστόμιο.
- Το στόμα πρέπει να ξεπλυθεί με νερό, το οποίο στη συνέχεια ο ασθενής πρέπει να φτύσει. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της μυκητίασης του στόματος και της βραχνάδας.

Καθαρισμός

- Το εξωτερικό του επιστομίου πρέπει να καθαριστεί με καθαρό, στεγνό πανί, εφόσον είναι απαραίτητο.
- Η συσκευή δεν πρέπει να αποσυναρμολογηθεί, για να καθαριστεί ή για κάποιον άλλον λόγο!
- Τα εξαρτήματα της συσκευής δεν πρέπει να καθαρίζονται με νερό ή με βρεγμένο πανί, καθώς η υγρασία μπορεί να επηρεάσει τη δόση!
- Ποτέ δεν πρέπει να εισάγονται καρφίτσες ή άλλα αιχμηρά αντικείμενα στο επιστόμιο ή σε οποιοδήποτε άλλο εξάρτημα της συσκευής, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη συσκευή!

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το AirFluSal Forspiro δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση οξέων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται βρογχοδιασταλτικό ταχείας και βραχείας δράσης. Θα πρέπει να δοθεί η συμβουλή στους ασθενείς να έχουν πάντα άμεσα διαθέσιμη τη συσκευή εισπνοής που χρησιμοποιούν για την ανακούφιση των οξέων κρίσεων άσθματος.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία με AirFluSal Forspiro κατά τη διάρκεια παροξυσμού, ή αν έχουν σημαντική επιδείνωση ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AirFluSal Forspiro μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το άσθμα καθώς και παροξυσμοί. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να συνεχίσουν τη θεραπεία αλλά να ζητήσουν ιατρική συμβουλή αν τα συμπτώματα του άσθματος παραμείνουν ανεξέλεγκτα ή επιδεινωθούν μετά την έναρξη του AirFluSal Forspiro.

Οι αυξημένες απαιτήσεις για χρήση ανακουφιστικών φαρμάκων (βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης), ή η μειωμένη ανταπόκριση στα ανακουφιστικά φάρμακα δηλώνει επιδείνωση του ελέγχου και οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξεταστούν από γιατρό.

Η αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση αύξησης της δόσης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Μόλις ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δόσης του AirFluSal Forspiro. Η τακτική επαναξιολόγηση των ασθενών, καθώς μειώνεται σταδιακά η δόση της θεραπείας, είναι σημαντική. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Για ασθενείς με ΧΑΠ, που βιώνουν εξάρσεις, ενδείκνυται συνήθως θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή, και ως εκ τούτου θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, αν τα συμπτώματα επιδεινωθούν με το AirFluSal Forspiro.

Η θεραπεία με AirFluSal Forspiro δεν θα πρέπει να διακόπτεται ξαφνικά σε ασθενείς με άσθμα, λόγω του κινδύνου παροξυσμού. Η δόση της θεραπείας θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά υπό την επίβλεψη γιατρού. Για ασθενείς με ΧΑΠ η διακοπή της θεραπείας μπορεί να συνοδευτεί επίσης από συμπτωματική απορρύθμιση της νόσου και θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό.

Όπως συμβαίνει με όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το AirFluSal Forspiro πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση και μυκητιασικές, ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις των αεραγωγών. Θα πρέπει να αρχίσει άμεσα κατάλληλη θεραπεία, εάν ενδείκνυται.

Σπανίως, το AirFluSal Forspiro σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες, π.χ. υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές και κολπική μαρμαρυγή, καθώς και ήπια παροδική μείωση του καλίου ορού. Γι' αυτό το AirFluSal Forspiro πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές ή ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοτοξίκωση, μη διορθωμένη υποκαλιαιμία ή σε ασθενείς με προδιάθεση εμφάνισης χαμηλών επιπέδων καλίου ορού.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές αύξησης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος (βλ. παράγραφο 4.8) και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το φάρμακο συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Όπως συμβαίνει και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και δύσπνοια μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται σε ένα βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το AirFluSal Forspiro πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να αξιολογηθεί και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία εφόσον είναι αναγκαίο.

Φαρμακολογικές παρενέργειες έπειτα από θεραπεία με β_2 διεγέρτη, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί, αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τακτική θεραπεία.

Για τα 50 μικρογραμμάρια/250 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις:

Το AirFluSal Forspiro περιέχει 12,2 mg λακτόζης/δόση. Αυτή η ποσότητα συνήθως δεν προκαλεί προβλήματα σε άτομα με δυσανεξία λακτόζης.

Για τα 50 μικρογραμμάρια/500 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις:

Το AirFluSal Forspiro περιέχει 11,95 mg λακτόζης/δόση. Αυτή η ποσότητα συνήθως δεν προκαλεί προβλήματα σε άτομα με δυσανεξία λακτόζης.

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις χορηγούμενες για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανές να συμβούν από ότι με τα κορτικοστεροειδή από το στόμα. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά προσομοιάζοντα με του συνδρόμου Cushing, καταστολή επινεφριδίων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και, σπανιότερα, ένα φάσμα ψυχολογικών ή επιδράσεων στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα στα παιδιά) (βλ. *Παιδιατρικός πληθυσμός*, που είναι υπότιτλος παρακάτω για πληροφορίες σχετικά με τις συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε παιδιά και εφήβους). **Είναι λοιπόν σημαντικό ο ασθενής να επανεξετάζεται τακτικά και η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να μειώνεται στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.**

Η παρατεταμένη θεραπεία ασθενών με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή των επινεφριδίων και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Πολύ σπάνια, έχουν επίσης περιγραφεί περιστατικά καταστολής επινεφριδίων και οξείας επινεφριδιακής κρίσης με δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης που κυμαίνονται μεταξύ 500 μικρογραμμάρων και κάτω των 1.000 μικρογραμμάρων. Οι καταστάσεις που είναι δυνατόν να πυροδοτήσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή τυχόν ταχεία μείωση της δόσης. Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι συνήθως ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους, υπόταση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση πρόσθετης συστηματικής κάλυψης με κορτικοστεροειδή κατά τις περιόδους στρες ή εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης.

Τα οφέλη της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη θα πρέπει να ελαχιστοποιούν την ανάγκη λήψης στεροειδών από το στόμα, αλλά οι ασθενείς που μεταβαίνουν από τα στεροειδή

από το στόμα στην εισπνεόμενη θεραπεία μπορεί να εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο επινεφριδιακής ανεπάρκειας για σημαντικό χρονικό διάστημα. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή και να παρακολουθείται τακτικά η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων. Κίνδυνο μπορεί επίσης να διατρέχουν οι ασθενείς που χρειάστηκαν υψηλή δόση επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή στο παρελθόν. Αυτή η πιθανότητα υπολειπόμενης έκπτωσης της επινεφριδιακής λειτουργίας θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε επείγουσες και προγραμματισμένες καταστάσεις που είναι πιθανόν να προκαλέσουν στρες και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Ο βαθμός της επινεφριδιακής ανεπάρκειας μπορεί να απαιτεί συμβουλή από ειδικό πριν από προγραμματισμένες επεμβάσεις.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το δυνητικό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών όταν η προπιονική φλουτικαζόνη συνδυαστεί με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές εντός της κατηγορίας ως προς το μέγεθος του κινδύνου πνευμονίας μεταξύ προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

Τα δεδομένα μιας μεγάλης κλινικής μελέτης (Πολυκεντρική Ερευνητική Μελέτη της Σαλμετερόλης για το Άσθμα - Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial [SMART]) έδειξαν ότι οι Αφροαμερικανοί ασθενείς διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επεισοδίων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό ή θανάτου όταν χρησιμοποιούσαν σαλμετερόλη έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφειλόταν σε παράγοντες φαρμακογενετικής ή σε άλλους παράγοντες. Θα πρέπει λοιπόν να ζητείται από τους ασθενείς μαύρης αφρικανικής ή αφρο-καραϊβικής καταγωγής να συνεχίσουν τη θεραπεία αλλά να ζητήσουν ιατρική συμβουλή αν τα συμπτώματα του άσθματος παραμείνουν ανεξέλεγκτα ή επιδεινωθούν κατά τη χρήση του AirFluSal Forspiro.

Η ταυτόχρονη χρήση συστηματικής κετοκοναζόλης αυξάνει σημαντικά τη συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της επίπτωσης συστηματικών επιδράσεων (π.χ. παράταση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών). Η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοκοναζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει λοιπόν να αποφεύγεται, εκτός και αν τα οφέλη υπερτερούν του δυνητικά αυξημένου κινδύνου εμφάνισης συστηματικών παρενεργειών της θεραπείας με σαλμετερόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα

πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας <16 ετών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης (συνήθως ≥ 1.000 μικρογραμμάρια/ημέρα) ενδέχεται να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Μπορεί να εμφανιστούν συστηματικές επιδράσεις, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις χορηγούμενες για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά προσομοιάζοντα με του συνδρόμου Cushing, καταστολή επινεφριδίων, οξεία επινεφριδιακή κρίση και καθυστερημένη ανάπτυξη παιδιών και εφήβων και, σπανιότερα, ένα φάσμα ψυχολογικών ή επιδράσεων στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής του παιδιού ή του εφήβου σε ένα ειδικό παιδίατρο του αναπνευστικού συστήματος.

Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του ύψους των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. **Η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς θα πρέπει να μειωθεί στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.**

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση της σαλμετερόλης. Τόσο οι μη-εκλεκτικοί όσο και οι εκλεκτικοί β-αναστολείς θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός και αν υπάρχουν λόγοι που καθιστούν αναγκαία τη χρήση τους. Δυνητικά σοβαρή υποκαλαιμία μπορεί να προκύψει από θεραπεία με β₂-διεγέρτη. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε οξύ σοβαρό άσθμα, καθώς η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά.

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που περιέχουν β-αδρενεργικούς διεγέρτες είναι δυνατόν να έχει αθροιστικά αποτελέσματα.

Προπιονική φλουτικαζόνη

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μετά τη λήψη της εισπνεόμενης δόσης επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα, λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που προκαλείται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και στο ήπαρ. Ως εκ τούτου, δεν είναι πιθανόν να εμφανιστούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμάκων με την προπιονική φλουτικαζόνη.

Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορρινική χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης, η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) σε δόση των 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αρκετές εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Δεν υπάρχουν πληροφορίες γι' αυτή την αλληλεπίδραση με την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση των επιπέδων της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης συνδρόμου Cushing και καταστολής των επινεφριδίων. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης παρενεργειών από τα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.

Σε μια μικρή μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, η κετοκοναζόλη, ένας ελαφρά λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A, αύξησε κατά 150% την έκθεση στην προπιονική φλουτικαζόνη μετά από μία μόνον εισπνοή. Αυτό οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα έναντι της χορήγησης προπιονικής φλουτικαζόνης μόνον. Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A όπως η ιτρακοναζόλη και προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη,

και μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A, όπως η ερυθρομυκίνη, αναμένεται επίσης να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουטיκαζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή, και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές παρενέργειες από τα κορτικοστεροειδή.

Σαλμετερόλη

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg από το στόμα μια φορά την ημέρα) και σαλμετερόλης (50 mcg μέσω εισπνοής δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα επί 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της έκθεσης της σαλμετερόλης στο πλάσμα (1,4 φορές μεγαλύτερη C_{max} και 15 φορές μεγαλύτερη AUC). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης άλλων συστηματικών επιδράσεων της θεραπείας με σαλμετερόλη (π.χ. παράταση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σαλμετερόλη ή κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινικά σημαντικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, στα επίπεδα της γλυκόζης και του καλίου στο αίμα. Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη δεν αύξησε τον χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής της σαλμετερόλης ούτε αύξησε τη συσσώρευση σαλμετερόλης κατά την επανειλημμένη χορήγηση δόσεων.

Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν τα οφέλη υπερτερούν του δυνητικά αυξημένου κινδύνου εμφάνισης συστηματικών παρενεργειών της θεραπείας με σαλμετερόλη. Είναι πιθανόν να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, ριτοναβίρη).

Μέτριοι αναστολείς του CYP 3A4

Η συγχορήγηση ερυθρομυκίνης (500mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα) και σαλμετερόλης (50mcg μέσω εισπνοής δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα επί 6 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μικρή αλλά στατιστικά μη σημαντική αύξηση της έκθεσης στη σαλμετερόλη (1,4 φορές μεγαλύτερη C_{max} και 1,2 φορές μεγαλύτερη AUC). Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη δεν συσχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μέτριος αριθμός δεδομένων από εγκύους (μεταξύ 300-1.000 εκβάσεις κύησης) δεν δείχνουν δυσπλαστική ή εμβryo/νεογνική τοξικότητα της σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουטיκαζόνης. Οι μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα μετά τη χορήγηση διεγερτών των β_2 αδρενοϋποδοχέων και γλυκοκορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση AirFluSal Forspiro σε εγκύους θα πρέπει να εξετάζεται μόνον αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Στη θεραπεία των εγκύων θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση προπιονικής φλουטיκαζόνης που είναι αναγκαία για να διατηρηθεί επαρκής έλεγχος του άσθματος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η σαλμετερόλη, η προπιονική φλουטיκαζόνη και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σαλμετερόλη, η προπιονική φλουטיκαζόνη και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων κατά τη γαλουχία.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη που θηλάζουν. Πρέπει να αποφασιστεί κατά πόσον θα διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με AirFluSal Forspiro αφού ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο. Ωστόσο, μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει επιδράσεις της σαλμετερόλης ή της προπιονικής φλουτικαζόνης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το AirFluSal Forspiro δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καθώς το AirFluSal Forspiro περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουτικαζόνη, μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με το καθένα από τα συστατικά. Δεν υπάρχει συχνότητα εμφάνισης πρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συνδεθεί με τη σαλμετερόλη/προπιονική φλουτικαζόνη αναφέρονται παρακάτω, ταξινομημένες κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να αξιολογηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι συχνότητες προέκυψαν από δεδομένα κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου δεν έχει ληφθεί υπόψη.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση του στόματος και του φάρυγγα	Συχνές
	Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ)	Συχνές ^{1,3,5}
	Βρογχίτιδα	Συχνές ^{1,3}
	Οισοφαγική καντιντίαση	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις:	
	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα του προσώπου και του στοματοφάρυγγα)	Σπάνιες
	Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια)	Μη συχνές
	Αναπνευστικά συμπτώματα (βρογχόσπασμος)	Σπάνιες
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	Σπάνιες
Ενδοκρινικές διαταραχές	Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά προσομοιάζοντα με του συνδρόμου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστερημένη ανάπτυξη παιδιών και εφήβων, μειωμένη οστική πυκνότητα	Σπάνιες ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Συχνές ³
	Υπεργλυκαιμία	Μη συχνές ⁴
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος	Μη συχνές
	Διαταραχές ύπνου	Μη συχνές
	Αλλαγές συμπεριφοράς που συμπεριλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και ευερεθιστότητα	Σπάνιες

	(κατά κύριο λόγο σε παιδιά)	
	Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κατά κύριο λόγο σε παιδιά)	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές ¹
	Τρόμος	Μη συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταράκτης	Μη συχνές
	Γλαύκωμα	Σπάνιες ⁴
	Όραση θαμπή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Μη συχνές
	Ταχυκαρδία	Μη συχνές
	Καρδιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβάνουν υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και έκτακτες συστολές)	Σπάνιες
	Κολπική μαρμαρυγή	Μη συχνές
	Στηθάγχη	Μη συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνές ^{2,3}
	Ερεθισμός του λαιμού	Συχνές
	Βράγχος φωνής / δυσφωνία	Συχνές
	Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές ^{1,3}
	Παράδοξος βρογχόσπασμος	Σπάνιες ⁴
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Συχνές ^{1,3}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές κράμπες	Συχνές
	Μετατραυματικά κατάγματα	Συχνές ^{1,3}
	Αρθραλγία	Συχνές
	Μυαλγία	Συχνές

1. Αναφέρθηκαν συχνά με το εικονικό φάρμακο
2. Αναφέρθηκαν πολύ συχνά με το εικονικό φάρμακο
3. Αναφέρθηκαν σε διάστημα 3 ετών σε μια μελέτη της ΧΑΠ
4. Βλ. παράγραφο 4.4
5. Βλ. παράγραφο 5.1

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί φαρμακολογικές παρενέργειες της θεραπείας με β_2 διεγέρτες, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία αλλά τείνουν να είναι παροδικές και περιορίζονται με την τακτική θεραπεία.

Όπως συμβαίνει και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και δύσπνοια μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται σε ένα βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το AirFluSal Forspiro θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να αξιολογηθεί και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία, εφόσον είναι αναγκαίο.

Λόγω του συστατικού προπιονική φλουτικαζόνη, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί βραχνάδα και καντιντίαση του στόματος (στοματίτιδα) και του φάρυγγα και σπάνια του οισοφάγου. Τόσο η βραχνάδα όσο και η συχνότητα εμφάνισης καντιντίασης μπορούν να ανακουφιστούν με ξέπλυμα του στόματος με νερό και/ή βούρτσισμα των δοντιών μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση του στόματος και του φάρυγγα μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με του συνδρόμου Cushing, καταστολή επινεφριδίων και καθυστερημένη ανάπτυξη παιδιών και εφήβων (βλ. παράγραφο 4.4). Τα παιδιά ενδέχεται επίσης να εμφανίσουν άγχος, διαταραχές ύπνου και αλλαγές συμπεριφοράς που συμπεριλαμβάνουν υπερδραστηριότητα και ευερεθιστότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: 213 2040380/337
Φαξ: 210 6549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με τη λήψη υπερβολικής δόσης AirFluSal Forspiro, εντούτοις, παρακάτω παρουσιάζονται δεδομένα σχετικά με τη λήψη υπερβολικής δόσης και για τα δύο φάρμακα.

Τα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με σαλμετερόλη είναι ζάλη, αύξηση της συστολικής πίεσης του αίματος, τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Αν η θεραπεία με AirFluSal Forspiro πρέπει να διακοπεί λόγω υπερδοσολογίας του ενός συστατικού του φαρμάκου, του βήτα διεγέρτη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας υποκατάστασης με στεροειδή. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστεί υποκαλιαιμία και ως εκ τούτου τα επίπεδα του καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση χορήγησης συμπληρώματος καλίου.

Οξεία: Η οξεία εισπνοή δόσεων προπιονικής φλουטיκαζόνης που υπερβαίνουν τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Αυτό δεν απαιτεί επείγουσα ενέργεια, καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία αποκαθίσταται σε μερικές ημέρες, όπως επαληθεύεται με μετρήσεις της κορτιζόλης πλάσματος.

Χρόνια υπερδοσολογία εισπνεόμενης προπιονικής φλουטיκαζόνης: Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα αποθέματα των επινεφριδίων και μπορεί να είναι απαραίτητη η θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή. Όταν σταθεροποιηθεί, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στη συνιστώμενη δόση. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4: Κίνδυνος καταστολής των επινεφριδίων.

Σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας υπερδοσολογίας με προπιονική φλουטיκαζόνη, η θεραπεία με AirFluSal Forspiro θα πρέπει να συνεχιστεί στην κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών· αδρενεργικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή με άλλα φάρμακα, εξαιρουμένων των αντιχολινεργικών

Κωδικός ATC: R03AK06

Μηχανισμός δράσης:

Το AirFluSal Forspiro περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουטיκαζόνη που έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης. Οι αντίστοιχοι μηχανισμοί δράσης και των δύο φαρμάκων συζητούνται παρακάτω:

Σαλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη είναι ένας μακράς δράσης (12 ώρες) εκλεκτικός διεγέρτης των β_2 αδρενουποδοχέων, η οποία φέρει μια μακριά πλευρική αλυσίδα που προσδένεται στην εξωτερική θέση του υποδοχέα.

Η σαλμετερόλη προσφέρει μεγαλύτερης διάρκειας βρογχοδιαστολή, που διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες, από ότι οι συνιστώμενες δόσεις των συμβατικών β_2 διεγερτών βραχείας δράσης.

Προπιονική φλουטיκαζόνη:

Η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγούμενη μέσω εισπνοής στις συνιστώμενες δόσεις ασκεί την αντιφλεγμονώδη δράση των γλυκοκορτικοειδών στο εσωτερικό των πνευμόνων, με αποτέλεσμα περιορισμό των συμπτωμάτων και των παροξυσμών του άσθματος, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται συστηματικά.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Κλινικές μελέτες για το άσθμα

Μια μελέτη διάρκειας 12 μηνών (Επιτυγχάνοντας Βέλτιστο Έλεγχο του Άσθματος - Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) σε 3.416 ενήλικες και εφήβους ασθενείς με επίμονο άσθμα, συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της σαλμετερόλης/προπιονικής φλουטיκαζόνης (FP) έναντι της θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (FP) μόνον, για να προσδιορίσει κατά πόσον οι στόχοι αντιμετώπισης του άσθματος ήταν εφικτοί. Η θεραπεία κλιμακωνόταν κάθε 12 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί *πλήρης έλεγχος*** ή να χορηγηθεί η υψηλότερη δόση του φαρμάκου της μελέτης. Η μελέτη GOAL έδειξε ότι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη/FP πέτυχαν έλεγχο του άσθματος από ό,τι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και αυτός ο έλεγχος επιτεύχθηκε με χαμηλότερη δόση κορτικοστεροειδούς.

**Καλά ελεγχόμενο άσθμα* επιτεύχθηκε ταχύτερα με τη σαλμετερόλη/FP παρά με τη μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Ο χρόνος υπό θεραπεία ώστε το 50% των συμμετεχόντων ασθενών να πετύχει μια πρώτη ατομική *καλά ελεγχόμενη* εβδομάδα ήταν 16 ημέρες για τη σαλμετερόλη/FP έναντι 37 ημερών για την ομάδα του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μόνον. Στο υποσύνολο των ασθματικών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στεροειδή, ο χρόνος μέχρι την επίτευξη μιας ατομικής *καλά ελεγχόμενης* εβδομάδας ήταν 16 ημέρες μετά από θεραπεία με σαλμετερόλη/FP έναντι 23 ημερών μετά από θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές μόνον.

Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν:

Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν *Καλά Ελεγχόμενο (ΚΕ) και **Πλήρως Ελεγχόμενο (ΠΕ) άσθμα σε διάστημα 12 μηνών

Θεραπεία προ της μελέτης	Σαλμετερόλη/FP		FP	
	ΚΕ	ΠΕ	ΚΕ	ΠΕ
Χωρίς εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (χρήση μόνον Β-διεγέρτη βραχείας δράσης [SABA])	78%	50%	70%	40%
Χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (≤ 500 mcg διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης [BDP] ή ισοδυνάμου/ημέρα)	75%	44%	60%	28%
Μέτρια δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (> 500 - 1.000 mcg BDP ή ισοδυνάμου/ημέρα)	62%	29%	47%	16%

Συγκεντρωτικά αποτελέσματα από τα 3 επίπεδα θεραπείας	71%	41%	59%	28%
--	-----	-----	-----	-----

*Καλά ελεγχόμενο άσθμα: λιγότερο από ή ίσο με 2 μέρες με βαθμό συμπτωμάτων μεγαλύτερο από 1 (ο βαθμός συμπτωμάτων 1 ορίζεται ως «σύμπτωμα για ένα σύντομο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της ημέρας») με χρήση SABA (β-διεγέρτη βραχείας δράσης) σε μικρότερο ή ίσο με 2 μέρες και μικρότερο ή ίσο έως 4 φορές/εβδομάδα, μέγιστη προβλεπόμενη πρωινή εκπνευστική ροή μεγαλύτερη ή ίση του 80%, χωρίς νυκτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και παρενέργειες που να καθιστούν αναγκαία την αλλαγή θεραπείας.

**Πλήρης Έλεγχος άσθματος: χωρίς συμπτώματα, χωρίς χρήση SABA (β-διεγέρτη βραχείας δράσης), μέγιστη προβλεπόμενη πρωινή εκπνευστική ροή μεγαλύτερη ή ίση του 80%, χωρίς νυκτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και παρενέργειες που να καθιστούν αναγκαία την αλλαγή θεραπείας.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης των 50/100 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα ως αρχική θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μέτριο επίμονο άσθμα για τους οποίους θεωρείται απαραίτητος ο γρήγορος έλεγχος του άσθματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε παράλληλες ομάδες, στην οποία συμμετείχαν 318 ασθενείς με επίμονο άσθμα ηλικίας ≥ 18 ετών, αξιολόγησε την ασφάλεια και την ανοχή της χορήγησης δύο εισπνοών δύο φορές την ημέρα (διπλή δόση) σαλμετερόλης/FP επί δύο εβδομάδες. Η μελέτη έδειξε ότι ο διπλασιασμός των εισπνοών σαλμετερόλης/FP κάθε περιεκτικότητας επί 14 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τον β διεγέρτη (τρόμος: 1 ασθενής [1%] έναντι 0, αίσθημα παλμών: 6 ασθενείς [3%] έναντι 1 [$<1\%$], μυϊκές κράμπες: 6 ασθενείς [3%] έναντι 1 [$<1\%$]) και παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (π.χ. καντιντίαση στόματος: 6 ασθενείς [6%] έναντι 16 [8%], βράγχος φωνής: 2 ασθενείς [2%] έναντι 4 [2%]) έναντι της χορήγησης μίας εισπνοής δύο φορές την ημέρα. Η μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τον β διεγέρτη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εφόσον εξετάζεται η περίπτωση διπλασιασμού της δόσης του AirFluSal Forspiro από τον γιατρό, σε ενήλικες ασθενείς που χρειάζονται πρόσθετη θεραπεία βραχείας διάρκειας (έως και 14 ημέρες) με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Στη μελέτη SAM101667, σε 158 παιδιά ηλικίας 6-16 ετών με συμπτωματικό άσθμα, ο συνδυασμός σαλμετερόλη/προπιονική φλουτικαζόνη ήταν εξίσου αποτελεσματικός με το διπλασιασμό της δόσης της προπιονικής φλουτικαζόνης όσον αφορά στον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη λειτουργία των πνευμόνων. Αυτή η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί, για να διερευνήσει την επίδραση στην εξάρσεις.

Κλινικές μελέτες της ΧΑΠ

Η TORCH ήταν μια μελέτη διάρκειας 3 ετών που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με σαλμετερόλη/FP των 50/500 mcg δύο φορές την ημέρα, με σαλμετερόλη των 50 mcg δύο φορές την ημέρα, με FP των 500 mcg δύο φορές την ημέρα ή με εικονικό φάρμακο στη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ασθενείς με ΧΑΠ που είχαν $FEV_1 < 60\%$ της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής κατά την έναρξη της θεραπείας (προ της χορήγησης βρογχοδιασταλτικού) τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο να λάβουν τη φαρμακευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, επιτρεπόταν στους ασθενείς να λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία για ΧΑΠ, με εξαίρεση άλλα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης και μακροπρόθεσμα συστηματικά κορτικοστεροειδή. Η κατάσταση επιβίωσης στα 3 χρόνια υπολογίστηκε για όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως από το εάν αποσύρθηκαν από τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μείωση της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας στα τρία χρόνια με τη σαλμετερόλη/FP έναντι του εικονικού φαρμάκου.

	Εικονικό φάρμακο N = 1.524	Σαλμετερόλη 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Σαλμετερόλη/ FP 50/500 N = 1.533
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας στα 3 χρόνια				
Αριθμός θανάτων (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Λόγος κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (CI) τιμή p	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Λόγος κινδύνου σαλμετερόλης/FP 50/500 έναντι των μεμονωμένων συστατικών (CIs) τιμή p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
¹ Μη σημαντική τιμή P κατόπιν προσαρμογής για 2 ενδιάμεσες αναλύσεις στην κύρια σύγκριση αποτελεσματικότητας από ανάλυση λογαριθμικής ταξινόμησης, κατανεμημένη βάσει της κατάστασης καπνίσματος				

Υπήρξε μια τάση βελτίωσης της επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη/FP έναντι του εικονικού φαρμάκου στα 3 χρόνια, χωρίς ωστόσο να επιτευχθεί το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p \leq 0,05$.

Το ποσοστό των ασθενών που πέθαναν σε διάστημα 3 χρόνων από αίτια σχετιζόμενα με τη ΧΑΠ ήταν 6,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6,1% στην ομάδα της σαλμετερόλης, 6,9% στην ομάδα της FP και 4,7% στην ομάδα της σαλμετερόλης/FP.

Ο μέσος αριθμός μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών ανά έτος μειώθηκε σημαντικά με τη σαλμετερόλη/FP έναντι της θεραπείας με σαλμετερόλη, FP και εικονικό φάρμακο μόνον (μέσο ποσοστό στην ομάδα της σαλμετερόλης/FP 0,85 έναντι ποσοστού 0,97 στην ομάδα της σαλμετερόλης, 0,93 στην ομάδα της FP και 1,13 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Αυτό μεταφράζεται σε μείωση του ποσοστού των μέτριων έως σοβαρών παροξυσμών κατά 25% (95% CI: 19% έως 31%, $p < 0,001$) έναντι του εικονικού φαρμάκου, 12% έναντι της σαλμετερόλης (95% CI: 5% έως 19%, $p = 0,002$) και 9% έναντι της FP (95% CI: 1% έως 16%, $p = 0,024$). Η σαλμετερόλη και η FP μείωσαν σημαντικά τα ποσοστά παροξυσμών έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 15% (95% CI: 7% έως 22%; $p < 0,001$) και 18% (95% CI: 11% έως 24%; $p < 0,001$) αντίστοιχα.

Η Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής, όπως μετρήθηκε με το Ερωτηματολόγιο St George για το Αναπνευστικό (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) βελτιώθηκε με όλα τα φαρμακευτικά σχήματα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση βελτίωση στο διάστημα των τριών ετών για την ομάδα της σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν -3,1 μονάδες (95% CI: -4,1 έως -2,1, $p < 0,001$), έναντι της σαλμετερόλης που ήταν -2,2 μονάδες ($p < 0,001$) και έναντι της FP που ήταν -1,2 μονάδες ($p = 0,017$). Μείωση κατά 4-μονάδες θεωρείται κλινικώς σημαντική.

Η εκτιμώμενη πιθανότητα αναφοράς πνευμονίας ως ανεπιθύμητης ενέργειας στο διάστημα των 3 ετών ήταν 12,3% για το εικονικό φάρμακο, 13,3% για τη σαλμετερόλη, 18,3% για την FP και 19,6% για την σαλμετερόλη/FP (λόγος κινδύνου για την σαλμετερόλη/FP έναντι του εικονικού φαρμάκου: 1,64, 95% CI: 1,33 έως 2,01, $p < 0,001$). Δεν υπήρξε αύξηση των σχετιζόμενων με πνευμονία θανάτων. Οι θάνατοι υπό θεραπεία που αποδόθηκαν ως κυρίως οφειλόμενοι σε πνευμονία ήταν 7 για το εικονικό φάρμακο, 9 για τη σαλμετερόλη, 13 για την FP και 8 για τη σαλμετερόλη/FP. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων οστών (5,1% εικονικό φάρμακο, 5,1%

σαλμετερόλη, 5,4% FP και 6,3% σαλμετερόλη/FP, Λόγος κινδύνου για σαλμετερόλη/FP έναντι εικονικού φαρμάκου: 1,22, 95% CI: 0,87 έως 1,72, p=0,248).

Κλινικές μελέτες διάρκειας 6 και 12 μηνών ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έδειξαν ότι η τακτική χρήση σαλμετερόλης/FP των 50/500 μικρογραμμαρίων βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και μειώνει τη δύσπνοια και τη χρήση ανακουφιστικής φαρμακευτικής αγωγής.

Οι μελέτες SCO40043 και SCO100250 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πανομοιότυπου σχεδιασμού μελέτες παράλληλων ομάδων, που συνέκριναν την επίδραση σαλμετερόλης/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα (δόση που δεν έχει λάβει άδεια για θεραπεία της ΧΑΠ στην Ευρωπαϊκή Ένωση) με την επίδραση σαλμετερόλης των 50 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα στο ετήσιο ποσοστό μέτρων/σοβαρών παροξυσμών σε ασθενείς με ΧΑΠ, με FEV1 κάτω του 50% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής και ιστορικό παροξυσμών. Ως μέτριοι/σοβαροί παροξυσμοί ορίστηκαν τα επιδεινούμενα συμπτώματα που χρειάστηκαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα ή/και με αντιβιοτικά ή εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Οι μελέτες περιελάμβαναν μια δοκιμαστική περίοδο 4 εβδομάδων κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν με ανοιχτό τρόπο σαλμετερόλη/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων για να τυποποιηθεί η φαρμακοθεραπεία της ΧΑΠ και να σταθεροποιηθεί η νόσος πριν τυχαιοποιηθούν να λάβουν με τυφλό τρόπο το φάρμακο της μελέτης επί 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν σαλμετερόλη/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων (συνολικός πληθυσμός ITT n=776) ή σαλμετερόλη (συνολικός πληθυσμός ITT n=778). Πριν τη δοκιμαστική περίοδο, οι ασθενείς διέκοψαν τη χρήση των φαρμάκων που ελάμβαναν προηγουμένως για ΧΑΠ, με εξαίρεση τα βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης (β_2 διεγερτών και αντιχολινεργικών), προϊόντων συνδυασμού ιπρατρόπιου/σαλβουταμόλης, ή β_2 διεγερτών από το στόμα και σκευασμάτων θεοφυλλίνης δεν επιτρεπόταν κατά την περίοδο της θεραπείας. Τα κορτικοστεροειδή από το στόμα και τα αντιβιοτικά επιτρέπονταν για οξεία αντιμετώπιση παροξυσμών της ΧΑΠ με συγκεκριμένες οδηγίες χρήσης. Οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν σαλβουταμόλη ανάλογα με τις ανάγκες σε όλη τη διάρκεια των μελετών.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η θεραπεία με σαλμετερόλη/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερο ετήσιο ποσοστό παροξυσμών της μέτριας/σοβαρής ΧΑΠ έναντι της μονοθεραπείας με σαλμετερόλη (SCO40043: 1,06 και 1,53 ανά ασθενή ανά έτος, αντίστοιχα, λόγος ποσοστών 0,70, 95%CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001· SCO100250: 1,10 και 1,59 ανά ασθενή ανά έτος, αντίστοιχα, λόγος ποσοστών 0,70, 95%CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001). Τα ευρήματα για τις δευτερεύουσες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (χρόνος μέχρι τον πρώτο μέτριο/σοβαρό παροξυσμό, ετήσιο ποσοστό παροξυσμών που χρειάστηκαν κορτικοστεροειδή από το στόμα και πρωινό (ΠΜ) FEV1 προ της χορήγησης της δόσης) ήταν σημαντικά ευνοϊκότερα για τον συνδυασμό σαλμετερόλης/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα έναντι της σαλμετερόλης μόνον. Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια, με εξαίρεση την υψηλότερη επίπτωση πνευμονιών και γνωστών τοπικών παρενεργειών (καντιντίαση και δυσφωνία) στην ομάδα της σαλμετερόλης/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα έναντι της σαλμετερόλης. Συμβάντα σχετιζόμενα με πνευμονία αναφέρθηκαν για 55 (7%) ασθενείς στην ομάδα της σαλμετερόλης/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα και για 25 (3%) ασθενείς στην ομάδα της σαλμετερόλης. Η αυξημένη επίπτωση πνευμονίας που αναφέρθηκε με τη σαλμετερόλη/FP των 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα φαίνεται να είναι παρόμοιου μεγέθους με την επίπτωση που αναφέρθηκε μετά από θεραπεία με σαλμετερόλη/FP των 50/500 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα στη μελέτη TORCH.

Η Πολυκεντρική Ερευνητική Μελέτη της Σαλμετερόλης για το Άσθμα (SMART)

Η SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παράλληλες ομάδες, διάρκειας 28 εβδομάδων, η οποία πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ σε 13.176 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σαλμετερόλη (50μg δύο φορές την ημέρα) και 13.179 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο επιπλέον της συνήθους θεραπείας τους για το άσθμα. Οι ασθενείς εντάχθηκαν εφόσον ήταν ηλικίας ≥ 12 ετών, έπασχαν από άσθμα και χρησιμοποιούσαν

φάρμακα για το άσθμα (εκτός από βήτα-διεγέρτες μακράς δράσης [LABA]). Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά την ένταξη στη μελέτη καταγραφόταν αλλά δεν ήταν απαραίτητη. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης SMART ήταν ο συνδυασμένος αριθμός θανάτων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό και απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό.

Βασικά ευρήματα της μελέτης SMART: κύριο καταληκτικό σημείο

Ομάδα ασθενών	Αριθμός συμβάντων για το κύριο καταληκτικό σημείο/αριθμός ασθενών		Σχετικός κίνδυνος (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)
	σαλμετερόλη	εικονικό φάρμακο	
Όλοι οι ασθενείς	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
Αφροαμερικανοί ασθενείς	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54, 10,90)

(Ο κίνδυνος που παρουσιάζεται με έντονα γράμματα είναι στατιστικώς σημαντικός σε επίπεδο 95%)

Βασικά ευρήματα της μελέτης SMART βάσει της χρήσης εισπνεόμενων στεροειδών κατά την έναρξη της θεραπείας: δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

	Αριθμός συμβάντων για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία /αριθμός ασθενών		Σχετικός κίνδυνος (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)
	σαλμετερόλη	εικονικό φάρμακο	
Θάνατοι σχετιζόμενοι με το αναπνευστικό			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
Συνδυασμός θανάτων ή απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων σχετιζόμενων με το άσθμα			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10, 5,22)
Θάνατοι σχετιζόμενοι με το άσθμα			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	9/7.049	0/7.041	*

(*=δεν μπόρεσε να υπολογιστεί καθώς δεν υπήρξαν συμβάντα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο κίνδυνος που παρουσιάζεται με έντονα γράμματα είναι στατιστικά σημαντικός σε επίπεδο 95%. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στον παραπάνω πίνακα πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα σε ολόκληρο τον πληθυσμό). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία των συνδυασμένων θανάτων ή απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων κάθε αιτιολογίας, των θανάτων κάθε αιτιολογίας ή των νοσηλειών κάθε αιτιολογίας δεν πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Για τους σκοπούς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης το κάθε συστατικό μπορεί να εξεταστεί χωριστά.

Σαλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη δρα τοπικά στους πνεύμονες, γι' αυτό και τα επίπεδα στο πλάσμα δεν είναι ενδεικτικά των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της. Επιπλέον τα διαθέσιμα δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της σαλμετερόλης είναι περιορισμένα, καθώς η ανάλυση είναι τεχνικά δύσκολη λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις (των 200 πικογραμμάρια/ml περίπου ή και μικρότερων) που επιτυγχάνονται μετά την εισπνοή της δόσης.

Προπιονική φλουטיκαζόνη:

Απορρόφηση:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εφάπαξ δόσης εισπνεόμενης προπιονικής φλουטיκαζόνης σε υγιή άτομα ποικίλλει σε ποσοστό μεταξύ 5-11% περίπου της ονομαστικής δόσης, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη συσκευή εισπνοών. Σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ έχει παρατηρηθεί μικρότερος βαθμός συστηματικής έκθεσης στην εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη.

Η συστηματική απορρόφηση γίνεται κυρίως μέσω των πνευμόνων και είναι αρχικά ταχεία και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το υπόλοιπο της εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταπίνεται αλλά συμβάλλει ελάχιστα στη συστηματική έκθεση λόγω της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και του προσυστηματικού μεταβολισμού, με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα να είναι μικρότερη του 1%. Παρατηρείται γραμμική αύξηση της συστηματικής έκθεσης όταν αυξάνεται η εισπνεόμενη δόση.

Κατανομή:

Η κατανομή της προπιονικής φλουטיκαζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κάθαρση πλάσματος (1.150ml/min), μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση (περίπου 300l) και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8 ωρών.

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 91%.

Βιομετασχηματισμός:

Η προπιονική φλουטיκαζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η κύρια οδός αποβολής είναι ο μεταβολισμός της σε έναν αδρανή μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος, από το ενζυμικό σύστημα CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Άλλοι μεταβολίτες που δεν έχουν ταυτοποιηθεί βρίσκονται επίσης στα κόπρανα.

Αποβολή:

Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουטיκαζόνης είναι αμελητέα. Ποσοστό μικρότερο του 5% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών. Το κύριο μέρος της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα υπό μορφή μεταβολιτών και αμετάβλητου φαρμάκου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μόνα ζητήματα ασφαλείας για την ανθρώπινη χρήση που προέκυψαν από μελέτες σε πειραματόζωα της ξιναφοϊκής σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουטיκαζόνης όταν αυτές χορηγήθηκαν χωριστά, ήταν επιδράσεις που συνδέθηκαν με μεγιστοποίηση φαρμακολογικών δράσεων.

Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε πειραματόζωα, έχει αποδειχτεί ότι τα γλυκοκορτικοστεροειδή προκαλούν δυσπλασίες (λυκόστομα, σκελετικές δυσπλασίες). Εντούτοις, αυτά τα πειραματικά αποτελέσματα στα ζώα δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον άνθρωπο εάν χορηγηθούν οι συνιστώμενες δόσεις. Μελέτες της ξιναφοϊκής σαλμετερόλης σε πειραματόζωα έχουν δείξει εμβρυοτοξικότητα μόνον σε υψηλά επίπεδα έκθεσης. Μετά από συγχορήγηση, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μετατόπισης της ομφαλικής αρτηρίας και ατελούς οστεοποίησης του ινιακού οστού σε αρουραίους, σε δόσεις που έχουν συνδεθεί με γνωστές ανωμαλίες προκαλούμενες από γλυκοκορτικοειδή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα πλαστικά υλικά της συσκευής εισπνοών είναι: ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο, μεθυλ-μεθακρυλικό ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο, πολυοξυμεθυλένιο και τετραφθαλικό πολυβουτυλένιο.

Πλαστική συσκευή εισπνοών που περιέχει κυψέλες (blister) από OPA/Al/PVC-Al με 60 σταθερές δόσεις μίγματος κόνεως.

Μεγέθη συσκευασιών:

1, 2, 3, 4 ή 6 συσκευές εισπνοών που περιέχουν 60 δόσεις η καθεμία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AirFluSal Forspiro 50/250 mcg/δόση: 66491/6-10-2015

AirFluSal Forspiro 50/500 mcg/δόση: 66492/6-10-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

6 Οκτωβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ