

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение I  
Към Рег. № ..... 20170018  
Разрешение № ..... BG/17/17/17-59/25  
09.04.2021  
Датум на издаване № .....

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕрФлуЗал Форспиرو 50 микрограма + 500 микрограма /доза  
прах за инхалация, предварително дозиран

AirFluSal Forspiro 50 micrograms + 500 micrograms/dose inhalation  
powder, pre-dispensed

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена доза ЕрФлуЗал Форспиро съдържа:

50 микрограма салметерол (като салметерол ксинафоат, *salmeterol xinafoate*) и 500 микрограма  
флутиказонов пропионат (*fluticasone propionate*).

Съответстващо на доставена доза от:

45 микрограма салметерол (като салметерол ксинафоат) и 465 микрограма флутиказонов пропионат.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка отмерена доза съдържа 11,33 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

Бял, хомогенен прах.

Предварително дозиран прах, опакован в блистер, който се доставя чрез виолетово пластмасово  
прахово инхалаторно устройство.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Астма

ЕрФлуЗал Форспиро е показан за лечение на астма, когато е подходящо да се използва комбиниран  
продукт ( $\beta_2$ -агонист с дълготрайно действие и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти, при които не се постига адекватен контрол чрез лечение с инхалаторни  
кортикостероиди и  $\beta_2$ -агонист с краткотрайно действие, използван „при нужда“  
или
- пациенти, при които е постигнат вече адекватен контрол с инхалаторни кортикостероиди и  
агонисти с дълготрайно действие

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)



ЕрФлуЗал Форспиро е показан за симптоматично лечение на пациенти с ХОББ, с  $FEV_1 < 60\%$  от предвидената нормална стойност (преди прилагане на бронходилатор), с анамнеза за повтарящи се обостряния, които са със значителни симптоми въпреки редовната бронходилататорна терапия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Начин на приложение:

ЕрФлуЗал Форспиро е само за инхалаторно приложение.

Пациентите, трябва да бъдат уведомени, че за да се постигне оптимален ефект, ЕрФлуЗал Форспиро трябва да се прилага ежедневно, дори и при липса на симптоми.

Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от лекар, така че приеманата доза ЕрФлуЗал Форспиро да бъде оптимална и да се променя само по лекарско предписание.

В зависимост от тежестта на заболяването, трябва да се прилага такава концентрация на ЕрФлуЗал Форспиро, която съдържа подходяща доза флутиказонов пропионат.

Ако за отделен пациент е необходимо прилагане на дози извън препоръчаната терапевтична схема, трябва да бъдат предписани подходящи дози на  $\beta_2$ -агонист и/или кортикостероид.

### Дозировка:

Препоръчителни дози:

### Астма

Възрастни и юноши на 12 години или повече:

По една инхалация с 500 микрограма флутиказонов пропионат и 50 микрограма салметерол два пъти дневно.

**Дозата трябва да бъде титрирана до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато контролът на симптомите се поддържа с най-ниската доза на комбинацията, прилагана два пъти дневно, следващата стъпка на лечението, би могла да включва пробно приложение само на инхалаторен кортикостероид.**

Алтернативно, пациенти, които се нуждаят от  $\beta_2$ -агонист с дълготрайно действие могат да бъдат титрирани с ЕрФлуЗал Форспиро прилаган веднъж дневно, ако по преценка на лекуващия лекар, това е адекватно за поддържане на контрола на заболяването. В случаите на прилагане веднъж дневно, ако пациентът е с анамнеза за нощни симптоми, дозата трябва да се прилага вечер, а ако пациентът е с анамнеза за симптоми главно през деня, дозата трябва да се прилага сутрин.

Краткосрочно проучване на ЕрФлуЗал Форспиро може да се вземе предвид като първоначално поддържащо лечение при възрастни и юноши със средно тежка персистираща астма (пациенти със симптоми през деня, ежедневно приложение на лекарства за бързо облекчаване на симптомите и средно до тежко затруднение на дишането), при които постигането на бърз контрол е от особено значение. В тези случаи, препоръчителната доза е една инхалация с 100 микрограма флутиказонов пропионат и 50 микрограма салметерол (прилагани самостоятелно или като фиксирана комбинация) два пъти дневно.

След постигане на контрол на астмата, лечението трябва да се преразгледа и трябва да се прецени дали пациентът може да се върне към лечение само с инхалаторен кортикостероид. Важно е пациенти, при които дозата е намалена, да бъдат наблюдавани редовно.



Не е доказана полза при сравнение с инхалаторно приложение само на флутиказонов пропионат, използван за поддържаща терапия, когато липсват един или два критерия за тежест. По принцип, за повечето пациенти инхалаторните кортикостероиди остават първа линия на лечение. ЕрФлуЗал Форспиро не е показан за първоначално лечение на лека форма на астма.

Салметерол/флутиказонов пропионат с концентрация 50 микрограма/100 микрограма не е подходящ за лечение на възрастни и деца с тежка форма на астма; препоръчва се да се установи подходящата доза на инхалаторния кортикостероид преди да се използва която и да е фиксирана комбинация при пациенти с тежка форма на астма.

За дозировки, които не могат да се постигнат с ЕрФлуЗал Форспиро, са налични лекарствени продукти с други концентрации на салметерол/флутиказонов пропионат.

### **ХОББ**

#### **Възрастни:**

По една инхалация с 500 микрограма флутиказонов пропионат и 50 микрограма салметерол два пъти дневно.

#### **Специални групи пациенти:**

При пациенти в напреднала възраст или такива с бъбречни увреждания не е необходимо дозата да бъде коригирана. Няма данни за приложението на ЕрФлуЗал Форспиро при пациенти с чернодробно увреждане.

#### **Педиатрична популация:**

ЕрФлуЗал Форспиро не трябва да се прилага при деца.

#### **Указания за употреба:**

На пациента трябва да бъде показано как да използва Форспиро инхалатора и редовно трябва да се проверява дали инхалатора се използва правилно.

Инхалаторът съдържа 60 дози от лекарството на прах, опаковани в навита лента от фолио. Има брояч на дозите, който показва колко дози са останали като броенето е в низходящ ред от 60 до 0. Когато останат 10 дози, цифрата е на червен фон.

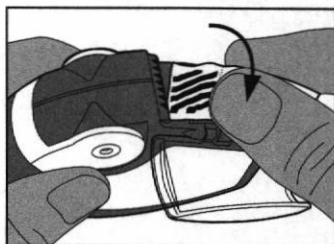
Инхалаторът не може да се зареди повторно – той трябва да се изхвърли, когато се изпразни и да се замени с ново устройство.





## Преди да използвате инхалатора

- Прозрачната вратичка на страничната камера трябва да се отвори.
- Лентата фолио трябва да се отстрани от страничната камера като внимателно се откъсне от цялата лента с помощта на „зъбчетата“, както е показано по-долу. Лентата **не трябва да се тегли или дърпа**.



- Вратичката на страничната камера трябва да се затвори и използваната лента трябва да се изхвърли.

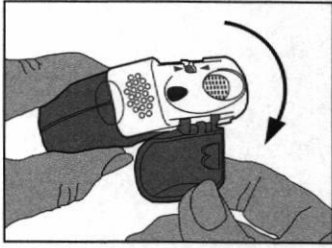
**Забележка:** Когато се използва инхалаторът, страничната камера постепенно ще се напълни с използвана лента. Лентите фолио с **черни черти не съдържат лекарство**. Еventуално в страничната камера ще се появят номерираните части от лентата. **Никога не трябва да се оставят повече от 2 части от фолиото** в страничната камера, тъй като могат да задръстят инхалатора. Лентата трябва да бъде внимателно откъсната както е показано по-горе и да се изхвърли безопасно.

## Използване на инхалатора

Инхалаторът трябва да се държи с ръце, както е показано на изображенията.

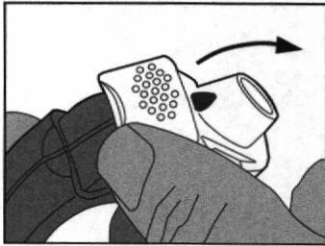
### 1. Отваряне





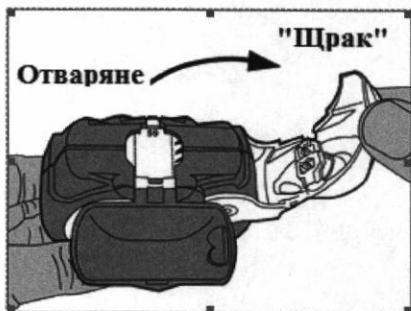
- Предпазващата капачка трябва да се отвори надолу, за да се открие апликаторът за уста.
- Трябва да се проверява брояча на дозите, за да се види колко дози са останали.

## 2. Подготовка на дозата



- Ръбът на бялото бутало трябва да се повдигне. Страничната камера трябва да е затворена.

**Забележка:** Бялото бутало трябва да се мести само ако пациента е готов за инхалиране на лекарството. Ако пациентът си играе с бялото бутало, това може да доведе до загуба на дози.



- **Отваряне:** Бялото бутало трябва да се премести нагоре и докрай докато щракне. При това действие се придвижва нова доза, със съответния номер в горната част.



- **Затваряне:** След това бялото бутало трябва да се затвори до края, така че да щракне на първоначалното си място. Така инхалаторът е готов да се използва веднага.

## 3. Инхалиране на дозата



- Пациентът трябва да издиша колкото може по-силно настрани от апликатора за уста на инхалатора. **Не трябва никога да се издишва директно в инхалатора**, тъй като това може да повлияе на дозата.
- Инхалатора трябва да се държи в хоризонтално положение, така че **предпазващата капачка да сочи надолу**.
- Устните трябва да се притиснат около апликатора за уста.
- Пациентът трябва да вдиша продължително и дълбоко през инхалатора, а не през носа.



- Инхалаторът трябва да се отстрани от устата и **дъхът да се задържи 5-10 секунди** или толкова дълго, колкото е възможно без да причинява дискомфорт.
- След това, пациентът трябва да издиша бавно, **но не в инхалатора**.
- Предпазващата капачка трябва да се затвори върху апликатора за уста.
- Устата трябва да се изплакне с вода, като се изплюе водата след това. Това може да помогне за предпазване от гъбична инфекция на устата или от пресипване на гласа.

#### Почистване

- Външната част на апликатора за уста трябва да се избърсва с чиста, суха кърпа, ако е необходимо.
- Инхалаторът не трябва да се разглобява, за да бъде почистен или по друга причина!
- Частите на инхалатора не трябва да се почистват с вода или с мокра кърпа, тъй като влагата може да повлияе върху дозата!
- Игли или други остри предмети не трябва никога да се поставят в апликатора за уста или в други части на инхалатора, тъй като това може да повреди инхалатора!

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Влошаване на заболяването

ЕрФлуЗал Форспиро не трябва да се използва за лечение на остри симптоми на астма, при които е необходимо прилагането на бронходилататор с бързо и краткотрайно действие. Пациентите, трябва да бъдат съветвани да имат по всяко време на разположение инхалатора си за облекчаване на остър астматичен пристъп.

Пациентите не трябва да започват лечение с ЕрФлуЗал Форспиро при обостряне, при **значително** или остро влошаване на астмата.



По време на лечението с ЕрФлуЗал Форспиро могат да настъпят сериозни нежелани реакции свързани с астмата и обострянето ѝ. Необходимо е пациентите бъдат съветвани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астма останат неконтролирани или се влошат след започване на лечение с ЕрФлуЗал Форспиро.

Повишената необходимост от употреба на лекарство за облекчаване на симптомите (бронходилататори с краткотрайно действие) или намаленият отговор към действието на такова лекарство сигнализира за нарушение на контрола на астмата и се налага преглед на пациента. Рязкото и прогресивното влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде неотложно консултиран от лекар. Трябва да бъде обсъдено увеличаване на дозата на кортикостероидното лечение.

След като се постигне контрол на симптомите на астмата, трябва да се обсъди постепенно понижаване на дозата на ЕрФлуЗал Форспиро. При намаляване на дозата е необходимо редовно наблюдение на пациента. Трябва да бъде използвана най-ниската доза от салметерол/флутиказон (вж. точка 4.2).

При пациенти, с обостряне на ХОББ, обикновено е показано лечение със системни кортикостероиди, затова пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако симптомите им се влошат по време на лечението с ЕрФлуЗал Форспиро.

Лечението с ЕрФлуЗал Форспиро не трябва да бъде прекратявано внезапно при пациенти с астма, поради риск от обостряне. Намаляването на дозата трябва да се извършва под лекарски контрол. При пациентите с ХОББ, прекратяването на лечението също може да бъде придружено от влошаване на симптомите и трябва да се извършва под лекарски контрол.

Както всички инхалаторни лекарства, съдържащи кортикостероиди, ЕрФлуЗал Форспиро трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с обострена или латентна белодробна туберкулоза и гъбична, вирусна или друга инфекция на дихателните пътища. При необходимост трябва бързо да се назначи подходящо лечение.

#### Сърдечно-съдови ефекти

Рядко, ЕрФлуЗал Форспиро може да причини сърдечни аритмии, например суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли, предсърдно мъждене и слабо обратимо понижаване на серумните нива на калий при високи терапевтични дози. Поради това ЕрФлуЗал Форспиро трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания или ритъмни нарушения, както и при пациенти с диабет, тиреотоксикоза, некоригирана хипокалиемия или пациенти, предразположени към ниски серумни нива на калий.

#### Хипергликемия

Много рядко е съобщавано за повишаване на нивата на кръвната захар (вж. точка 4.8), като това трябва да се вземе предвид при предписването на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

#### Парадоксален бронхоспазъм

Както и при други инхалаторни терапии може да се развие парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличаване на хриповете и недостиг на въздух след прием на дозата. Парадоксалния бронхоспазъм се повлиява с бързо-действащи брнходилататори и трябва да се лекува незабавно. Приляването на ЕрФлуЗал Форспиро трябва да бъде прекратено незабавно, пациентът трябва да бъде прегледан и ако е необходимо трябва да се приложи алтернативна терапия.



Фармакологичните нежелани реакции при лечението с  $\beta_2$ -агонисти, като тремор, палпитации и главоболие, се наблюдават, но обикновено са преходни и се редуцират с обичайно лечение.

#### Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

Както при всички инхалаторни кортикостероиди, по-специално при прием на високи дози за продължителен период от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на тези реакции е по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Кушинг, кушингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, понижаване на минералната плътност на костите, катаракта и глаукома и по-рядко психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (предимно при деца) (виж по-долу подточка *Педиатрична популация* за информация относно системните ефекти на инхалаторните кортикостероиди при деца и юноши). **Поради това е важно, пациентите да се преглеждат редовно и дозата на инхалаторния кортикостероид да бъде намалена до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.**

Продължителното лечение на пациентите с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на надбъбречната функция и остра надбъбречна криза. Също така са описани много редки случаи на потискане на надбъбречната функция и остра надбъбречна криза при дози флутиказонов пропионат между 500 и по-малко от 1 000 микрограма. Фактори, които е възможно да провокират остра надбъбречна криза са травма, хирургична операция, инфекция или бързо намаляване на дозата. Симптомите обикновено са неопределени и могат да включват анорексия, коремна болка, загуба на съзнанието, хипогликемия и гърчове. Необходимо е да се има предвид допълнително лечение със системни кортикостероиди по време на периоди на стрес или планови хирургични операции.

Ползата от инхалаторното лечение с флутиказонов пропионат е намаляване необходимостта от перорални стероиди, но при пациентите, които преминават от перорални стероиди към инхалаторни, може да съществува риск от намален резерв на надбъбречните жлези за значителен период. Затова тези пациенти трябва да бъдат лекувани със специално внимание и функцията на надбъбреците им редовно да се проследява. Пациенти, при които в миналото се е налагала спешна кортикостероидна терапия във високи дози, могат да бъдат също в риск. Възможността за такова нарушение трябва винаги да се има предвид при спешни ситуации и хирургически интервенции, които предизвикват стрес, като трябва да се прецени подходящо кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречно увреждане може да наложи консултация със специалист преди планова хирургична намеса.

Ритонавир може значително да повиши плазмените концентрации на флутиказонов пропионат. Поради това едновременното им приложение трябва да се избягва, освен ако потенциалните ползи за пациента са по-големи от риска от системните нежелани реакции от страна на кортикостероидите. Повишен риск от системни нежелани реакции съществува също и при комбинацията на флутиказонов пропионат с други мощни инхибитори на СУРЗА (вж. точка 4.5).

#### Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се припокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.





Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

#### Взаимодействия с мощни инхибитори на СYP3A4

Едновременната употреба на системен кетоконазол значително повишава системната експозиция на салметерол. Това може да доведе до повишаване честотата на системните ефекти (например удължаване на QTc интервала и палпитации). Поради това едновременното приложение с кетоконазол или други мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се избягва, освен ако ползите от лечението със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

#### Нарушение на зрението

При употреба на кортикостероиди за системно или локално приложение, може да има съобщения за нарушение на зрението. Ако пациент се оплаква от симптоми като замъглено виждане или други зрителни нарушения, той трябва да се насочи към консултация с офталмолог, за да се преценят възможните причини, които може да включват катаракта, глаукома или рядко заболяване като централна, серозна хориоретинопатия, за която е съобщавано след употреба на кортикостероиди за системно и локално приложение.

#### Педиатрична популация

При деца и юноши на възраст под 16 години, приемащи високи дози флутиказонов пропионат (обикновено дози  $\geq 1\ 000$  микрограма/дневно) съществува риск. Могат да се проявят системни нежелани реакции, особено при високи дози, прилагани продължително време. Възможните нежелани реакции включват синдром на Кушинг, кушингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, остра надбъбречна криза, забавяне на растежа при деца и юноши и по-рядко психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия. Трябва да се обмисли възможността за консултация на детето или юношата със специалисти по детски респираторни заболявания.

Препоръчва се при деца, приемащи инхалаторни кортикостероиди продължително време да се проследява редовно височината на децата. Дозата на инхалаторния кортикостероид трябва да бъде намалена до най-ниската доза, при която се постига ефективен контрол на астмата.

#### Помощни вещества

ЕрФлуЗал Форспиро съдържа лактоза до 11,33 mg/доза. Това количество обикновено не предизвиква проблеми при лица с непоносимост към лактоза. Помощното вещество лактоза съдържа малко количество млечни протеини, които могат да предизвикат алергични реакции.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

$\beta$ -адренергичните блокери могат да отслабят или да противодействат на ефекта на салметерол.

Трябва да бъде избягвано прилагането на лекарства, които съдържат неселективни и селективни бета-блокери, освен ако не съществува непреодолимо основание за тяхното приложение.

Лечението с  $\beta_2$ -агонисти може да доведе до потенциално тежка хипокалиемия. Изисква се особено специално внимание при тежко обострена астма, тъй като този ефект може да бъде усилен от едновременното лечение с ксантинови деривати, стероиди и диуретици.

Едновременното приложение с други  $\beta$ -адренергични лекарства, може да доведе до потенциален адитивен ефект.

#### Флутиказонов пропионат



При нормални обстоятелства, след инхалиране на доза флутиказонов пропионат се достигат ниски плазмени концентрации, поради интензивното метаболизиране при първо преминаване и висок системен клирънс, медирано от цитохром CYP3A4 в червата и черния дроб. Поради тази причина, клинично значими лекарствени взаимодействия, медирано от флутиказонов пропионат са малко вероятни.

В клинично проучване на лекарствените взаимодействия с флутиказонов пропионат, прилаган интраназално при здрави хора, ритонавир (много мощен инхибитор на цитохром CYP3A4) 1000 mg два пъти дневно повишава плазмените концентрации на флутиказоновия пропионат няколко стотин пъти, което води до значително понижаване на серумните концентрации на кортизола. Няма данни за такова лекарствено взаимодействие при флутиказонов пропионат, прилаган инхалаторно, но се очаква значително повишаване на плазмените нива на флутиказоновия пропионат. Има съобщения за синдром на Кушинг и потискане на надбъбречната функция. Тази комбинация трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава повишения риск от системни глюкокортикостероидни нежелани реакции.

В малко клинично проучване на здрави доброволци е установено, че по-слабият инхибитор на CYP3A кетоконазол увеличава експозицията на флутиказонов пропионат след еднократно инхалиране със 150%. Това води до по-голямо понижаване на плазмените нива на кортизола в сравнение само с флутиказонов пропионат. Едновременното лечение с други мощни инхибитори на CYP3A като итраконазол и кобицистат съдържащи продукти, и умерени инхибитори на CYP3A, като еритромицин, също се очаква да повиши системната експозиция на флутиказонов пропионат и риска от системни нежелани реакции. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава потенциално повишения риск от системни кортикоид-свързани нежелани реакции. В тези случаи пациентите трябва да бъдат проследявани за системни нежелани реакции от страна на кортикостероидите.

#### Салметерол

##### Мощни инхибитори на CYP3A4

Едновременното прилагане на кетоконазол (400 mg перорално веднъж дневно) и салметерол (50 µg инхалиран два пъти дневно) на 15 здрави доброволци в продължение на 7 дни води до значително увеличаване на плазмената експозиция на салметерол (1,4 пъти увеличение на C<sub>max</sub> и 15-пъти на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC)). Това може да доведе до повишаване на честотата на други системни нежелани реакции при лечението със салметерол (например удължаване на QTc интервала и палпитации) в сравнение с лечението само със салметерол или само с кетоконазол (вж. точка 4.4).

Не се наблюдават клинично значими ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота, кръвната захар и нивата на калий в кръвта. Едновременното прилагане с кетоконазол не е удължило елиминационния полуживот на салметерол или увеличило акумулацията на салметерол при повторно приложение.

Едновременното прилагане с кетоконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава повишения риск от системни нежелани реакции от лечението със салметерол. Възможно е подобен риск да съществува и при взаимодействия с други мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

##### Умерени инхибитори на CYP 3A4

Едновременното прилагане на еритромицин (500 mg перорално три пъти дневно) и салметерол (50 µg инхалиран два пъти дневно) на 15 здрави доброволци в продължение на 6 дни води до статистически незначимо повишаване на експозицията на салметерол (1,4 пъти увеличение на C<sub>max</sub> и 15-пъти на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC)).



и 1,2 пъти на AUC). Едновременното прилагане с еритромицин не е свързано със сериозни нежелани реакции.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Фертилитет

Липсват данни при хора. Въпреки това изследвания при животни не показват повлияване на фертилитета от салметерол или флутиказонов пропионат.

##### Бременност

Голямо количество данни при бременни жени (над 1000 проследени бременности) показват липса на малформации или фетална/неонатална токсичност свързани със салметерол и флутиказонов пропионат. Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност след прилагане на  $\beta_2$ -адренорецепторни агонисти и глюкокортикостероиди (вж. точка 5.3).

Прилагането на ЕрФлуЗал Форспиро при бременни жени трябва да става само ако очакваната полза за майката надвишава възможния риск за фетуса.

При лечение на бременни жени трябва да се прилага най-ниската ефективна доза на флутиказонов пропионат, необходима за поддържане на адекватен контрол на астмата.

##### Кърмене

Не е известно дали салметерол и флутиказонов пропионат или техните метаболити се екскретират в човешката кърма.

Изследвания показват, че салметерол, флутиказонов пропионат и техни метаболити се екскретират в кърмата на плъхове.

Не може да бъде изключен риск за новородените/кърмачетата. Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението с ЕрФлуЗал Форспиро като се вземе предвид ползата за детето от кърменето и ползата от лечението за майката.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ЕрФлуЗал Форспиро не влияе или има само пренебрежимо малко въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като ЕрФлуЗал Форспиро съдържа салметерол и флутиказонов пропионат, може да се очаква типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции да бъдат свързани със всяко от тези вещества. Няма случаи на поява на допълнителни нежелани реакции след едновременно прилагане на двете лекарствени вещества.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани със салметерол/флутиказонов пропионат са изброени по-долу според системно-органния клас и честотата. Честотите са определени както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Честотите са определени от данни от клинични проучвания. Случаите при плацебо не са изброени.



Система орган клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидоза на устата и гърлото	Чести
	Пневмония (при пациенти с ХОББ)	Чести <sup>1,3,5</sup>
	Бронхит	Чести <sup>1,3</sup>
	Кандидоза на хранопровода	Редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви:	
	Реакции на кожна свръхчувствителност	Нечести
	Ангионевротичен оток (главно оток на лицето и орофаринкса)	Редки
	Симптоми от страна на дихателната система (диспнея)	Нечести
	Симптоми от страна на дихателната система (bronхоспазъм)	Редки
Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	Редки	
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Кушинг, кушингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на минералната плътност на костите	Редки <sup>4</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Чести <sup>3</sup>
	Хипергликемия	Нечести <sup>4</sup>
Психични нарушения	Тревожност	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести
	Поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност и раздразнителност (предимно при деца)	Редки
	Депресия, агресия (предимно при деца)	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много рядко Чести



	Тремор	Нечести
Нарушения на очите	Катаракта	Нечести
	Глаукома	Редки <sup>4</sup>
	Замъглено виждане (вижте също точка 4.4)	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
	Тахикардия	Нечести
	Сърдечни аритмии (включващи суправентрикуларна тахикардия и екстрасистоли).	Редки
	Предсърдно мъждене	Нечести
	Стенокардия	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит	Много чести <sup>2,3</sup>
	Дразнене на гърлото	Чести
	Пресипналост/дисфония	Чести
	Синузит	Чести <sup>1,3</sup>
	Парадоксален бронхоспазъм	Редки <sup>4</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Контузии	Чести <sup>1,3</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Чести
	Травматични фрактури	Чести <sup>1,3</sup>
	Артралгия	Чести
	Миалгия	Чести

1 Често съобщавани при плацебо

2 Много често съобщавани при плацебо

3 Съобщавани през 3-годишния период на проучване на ХОББ

4 Вж. точка 4.4

5 Вж. точка 5.1.

Описание на избрани нежелани реакции



Съобщават се фармакологични нежелани реакции при лечение с  $\beta_2$ -агонисти като тремор, палпитации и главоболие, но те показват тенденция да са преходни и отзвучават в хода на лечението.

Както при други видове инхалаторна терапия е възможна проява на парадоксален бронхоспазъм с мигновено засилване на хриптенето и недостиг на въздух веднага след прилагане на дозата. Парадоксалния бронхоспазъм се повлиява от бързо-действащи бронходилататори и трябва незабавно да бъде лекуван. ЕрФлуЗал Форспиро трябва да бъде спряно незабавно, пациентът да бъде прегледан и да се назначи алтернативно лечение, ако е необходимо.

Поради съдържанието на флутиказонов пропионат, при някои пациенти могат да се появят пресипналост и кандидоза (млечница) в устата и гърлото и рядко на хранопровода. Пресипналостта и кандидозата може да бъдат облекчени чрез изплакване на устата с вода и/или измиване на зъбите с четка след използване на продукта. Симптоматичната кандидоза на устата и гърлото може да бъде лекувана с локални противогъбични продукти докато продължава лечението със салметерол/флутиказон.

#### Педиатрична популация

Възможните системни ефекти включват синдром на Кушинг, кушингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши (вж. точка 4.4). При деца могат също да се появят тревожност, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Няма данни от клинични изпитвания относно предозирането с ЕрФлуЗал Форспиро, въпреки това по-долу са дадени данни от предозиране с двете лекарства поотделно:

Признаците и симптомите на предозиране със салметерол са замаяност, повишено систолно кръвно налягане, тремор, главоболие и тахикардия. Ако лечението с ЕрФлуЗал Форспиро трябва да се прекрати поради предозиране на бета агонистта в продукта, трябва да се обмисли подходящо заместващо лечение със стероид. Допълнително е възможно да се появи хипокалиемия и затова трябва да се мониторира серумните нива на калий. Трябва да се обмисли заместваща терапия с калий.

**Остро предозиране:** Остро предозиране при инхалиране на флутиказонов пропионат в дози, надвишаващи препоръчаните може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това състояние не изисква спешни действия, тъй като надбъбречната функция се възстановява до няколко дни, което се установява чрез измерване на плазмените нива на кортизол.

**Хронично предозиране на инхалаторен флутиказонов пропионат:** Надбъбречният резерв трябва да се проследява и може да се е необходимо лечение със системни кортикостероиди. При продължително стабилизиране, лечението трябва да продължи с инхалаторни кортикостероиди е препоръчителната доза. Вижте точка 4.4: риск от потискане на надбъбречната функция:



В случай както на остро, така и на хронично предозиране с флутиказонов пропионат, лечението с ЕрФлуЗал Форспиро трябва да бъде продължено с подходяща доза за контрол на симптомите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Адренергици в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергици  
АТС код: R03AK06

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти:

ЕрФлуЗал Форспиро съдържа салметерол и флутиказонов пропионат, които имат различен механизъм на действие. Съответните механизми на действие на двете лекарства са обсъдени по-долу:

#### **Салметерол:**

Салметерол е селективен дълго действащ (12 часа)  $\beta_2$ -адренорецепторен агонист с дълга странична верига, която се свързва с външната страна на рецептора.

Салметерол осигурява по-голяма продължителност на бронходилатацията, продължаваща най-малко 12 часа, в сравнение с препоръчителните дози на конвенционалните  $\beta_2$ -агонисти с краткотрайно действие.

#### **Флутиказонов пропионат:**

Флутиказоновият пропионат, прилаган инхалаторно в препоръчаните дози притежава глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белия дроб, в резултат на което намалява симптомите и обострянето на астмата, с по-малко нежелани лекарствени реакции, отколкото при системното приложение на кортикостероидите.

#### Клинична ефикасност и безопасност:

##### **Клинични изпитвания при астма**

В 12-месечно проучване (Придобиване на оптимален контрол на астмата, GOAL) на 3 416 възрастни и юноши с астма, сравняващо ефикасността и безопасността на салметерол/флутиказонов пропионат (ФП) с кортикостероид (ФП), прилаган самостоятелно, за да се установи дали контрола на астмата е постижима цел. При лечението концентрацията е била увеличавана всеки 12 седмици, докато се постигне **\*\*пълен контрол** или най-високата доза от изследваното лекарство. Изследването GOAL показва, че при повече пациенти, лекувани със салметерол/ФП е постигнат контрол на астмата в сравнение с пациентите, лекувани само с инхалаторен кортикостероид (ИКС), като този контрол е бил постигнат при по-ниска доза на кортикостероида.

**\*Добър контрол** на астмата е постигнат по-бързо със салметерол/ФП в сравнение само с ИКС.

Времето на лечение при 50% от пациентите за достигане на първа индивидуална седмица на **добър контрол** е било 16 дни за салметерол/ФП в сравнение с 37 дни при групата на ИКС. В подгрупата на астматиците, нелекувани със стероид, времето до индивидуална седмица на **добър контрол** е било 16 дни при лечение със салметерол/ФП в сравнение с 23 дни при лечение с ИКС.

Общите резултати от проучването показват:



**Процент на пациентите, постигнали \* Добър контрол на астмата (ДК) и \*\* Пълнен контрол на астмата (ПК) за период над 12-месеца**

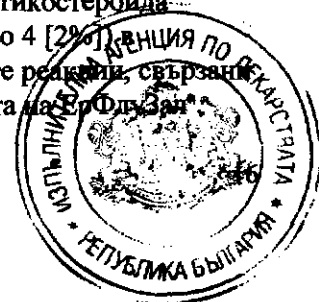
Лечение преди проучването	Салметерол/ФП		ФП	
	ДК	ПК	ДК	ПК
Без ИКС (само бета агонисти с краткотрайно действие (SABA))	78%	50%	70%	40%
Ниска доза ИКС ( $\leq 500$ $\mu\text{g}$ два пъти дневно или еквивалент/ден)	75%	44%	60%	28%
Средна доза ИКС ( $> 500$ - $1000$ $\mu\text{g}$ два пъти дневно или еквивалент/ден)	62%	29%	47%	16%
<b>Обединени резултати от трите вида лечение</b>	<b>71%</b>	<b>41%</b>	<b>59%</b>	<b>28%</b>

\*Добре контролирана астма: по-малко от или равно на 2 дни с точков сбор на симптомите по-голям от 1 (точков сбор 1 се дефинира като „поява на симптоми за кратък времеви период през деня“); използване на бързодействащ  $\beta_2$ -агонист през два или по-малко от два дни, или при 4 или по-малко от 4 случая на седмица; повече от или равно на 80% от предвидените стойности на сутрешния върхов експираторен дебит, липса на събуждане през нощта, без обостряне и нежелани реакции, налагащи промяна на лечението.

\*\*Пълнен контрол на астмата; без симптоми, без използване на SABA, по-високи или равни на 80% от предвидените стойности на сутрешния върхов експираторен дебит, липса на събуждане през нощта, без обостряне и нежелани реакции, налагащи промяна на лечението.

Резултатите от това изследване предполагат, че може да се обмисли първоначална поддържаща терапия с ЕрФлуЗал Форспиرو 50/100 микрограма два пъти дневно при пациенти с умерена персистираща астма, при които бързият контрол на астмата е крайно необходим (вж. точка 4.2).

В двойно-сляпо, рандомизирано, в паралелни групи проучване на 318 пациенти с персистираща астма на възраст  $\geq 18$  години е оценена безопасността и поносимостта на прилагането на две инхалации два пъти дневно (двойна доза) на салметерол/ФП в продължение на две седмици. Резултатите от проучването показват, че удвоените дози инхалации на всяка концентрация салметерол/ФП за не повече от 14 дни, води до малко повишаване на нежеланите реакции, свързани с  $\beta$ -агониста (тремор; 1 пациент [1%] спрямо 0, палпитации; 6 [3%] спрямо 1 [ $<1\%$ ], мускулни крампи; 6[3%] спрямо 1 [ $<1\%$ ]) и подобна честота на нежеланите реакции, свързани с кортикостероида (например орална кандидоза; 6 [6%] спрямо 16 [8%], пресипналост; 2 [2%] спрямо 4 [2%]) в сравнение с една инхалация два пъти дневно. Малкото повишаване на нежеланите реакции, свързани с  $\beta$ -агониста, трябва да се вземе предвид, ако лекарят обмисля удвояване на дозата на ЕрФлуЗал.





Форспиро при възрастни пациенти, при които се налага допълнителна терапия за кратък период (до 14 дни) с инхалаторен кортикостероид.

### Клинични изпитвания при ХОББ

Изследването TORCH е 3-годишно проучване, оценяващо ефекта от лечението със салметерол/ФП 50/500 µg два пъти дневно, салметерол 50 µg два пъти дневно, ФП 500 µg два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Пациенти с ХОББ с изходна стойност (преди прилагане на бронходилататор) на  $FEV_1 < 60\%$  от предвидената нормална стойност са рандомизирани към двойно заслепено лечение. По време на изследването на пациентите е била разрешена обичайна терапия за ХОББ с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, бронходилататори с дълготрайно действие и системни кортикостероиди за продължителен период от време. Преживяемостта на 3-та година е определена при всички пациенти, независимо дали е било прекъснато изследването на лекарството. Първичната крайна точка е била намаляването на общата смъртност на 3-та година при лечението със салметерол/ФП в сравнение с плацебо.

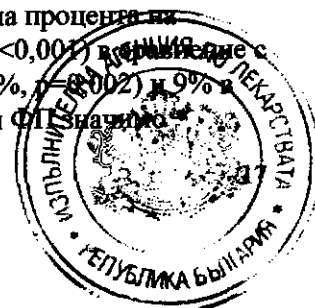
	Плацебо N = 1 524	Салметерол 50 N = 1 521	ФП 500 N = 1 534	Салметерол/ФП 50/500 N = 1 533
Обща смъртност на 3-та година				
Брой смъртни случаи (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Съотношение на риска спрямо плацебо (доверителни интервали (CIs)) p стойност	N/A	0,879 (0.73, 1.06) 0,180	1,060 (0.89, 1.27) 0,525	0,825 (0.68, 1.00 ) 0,052 <sup>1</sup>
Съотношение на риска за салметерол/ФП 50/500 спрямо неговите компоненти (CIs) p стойност	N/A	0,932 (0.77, 1.13) 0,481	0,774 (0.64, 0.93) 0,007	N/A

<sup>1</sup> Незначима Р стойност след коригиране за 2 междинни анализа на първична ефикасност в сравнение с логаритмично преобразуван рангов анализ, стратифициран по статуса на тютюнопушене.

Наблюдава се тенденция към подобряване на преживяемостта при пациенти, лекувани със салметерол/ФП в сравнение с плацебо за период над 3-години, въпреки че не е достигната статистическа значимост,  $p \leq 0,05$ .

Процентът пациенти, починали през 3-те години по причини свързани с ХОББ е бил 6,0% за плацебо, 6,1% за салметерол, 6,9% за ФП и 4,7% за салметерол/ФП.

Средният брой на умерените до тежки обостряния на заболяването за година е значително намален при лечение със салметерол/ФП в сравнение с лечението със салметерол, ФП и плацебо (средна честота в групата на салметерол/ФП 0,85 в сравнение с 0,97 в групата на салметерол, 0,93 в групата на ФП и 1,13 в групата на плацебо). Това може да се представи като намаление на проценти на умерени до тежки обостряния с 25% (95% доверителен интервал: 19% до 31%;  $p < 0,001$ ) в сравнение с плацебо, 12% в сравнение със салметерол (95% доверителен интервал: 5% до 19%,  $p = 0,002$ ) и 9% в сравнение с ФП (95% доверителен интервал: 1% до 16%,  $p = 0,024$ ). Салметерол и ФП



намаляват процента на обостряния в сравнение с плацебо съответно с 15% (95% доверителен интервал: 7% до 22%;  $p < 0,001$ ) и 18% (95% доверителен интервал: 11% до 24%;  $p < 0,001$ ).

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено с въпросника St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), се е подобрило при всяко активно лечение в сравнение с плацебо. Средното подобрене за период над 3 години за салметерол/флутиказон в сравнение с плацебо е било -3,1 единици (95% доверителен интервал: -4,1 до -2,1;  $p < 0,001$ ), в сравнение със салметерол е било -2,2 единици ( $p < 0,001$ ) и в сравнение с ФП е било -1,2 единици ( $p = 0,017$ ). Понижение от 4 единици се приема за клинично значимо.

Изчислената вероятност за 3 години да има съобщения за пневмония като нежелана реакция е била 12,3% за плацебо, 13,3% за салметерол, 18,3% за ФП и 19,6% за салметерол/ФП (Съотношение на риска за салметерол/ФП спрямо плацебо: 1,64, 95% доверителен интервал: 1,33 до 2,01,  $p < 0,001$ ). Не е имало повишаване на честотата на случаите на смърт, свързани с плацебо; смъртните случаи по време на лечението, за които е преценено, че се дължат на пневмония, са били 7 при плацебо, 9 при салметерол, 13 за ФП и 8 за салметерол/ФП. Не е имало значима разлика на вероятността за костни фрактури (5,1% плацебо, 5,1% салметерол, 5,4% ФП и 6,3% салметерол/ФП; Съотношение на риска за салметерол/ФП спрямо плацебо: 1,22, 95% доверителен интервал: 0,87 до 1,72,  $p = 0,248$ ).

Плацебо-контролирани проучвания, с продължителност над 6 и 12 месеца, са показали, че редовното приложение на салметерол/ФП 50/500 микрограма подобрява белодробната функция, намалява задуха и използването на лекарства за облекчаване на дишането.

Проучванията SCO40043 и SCO100250 са рандомизирани, двойно-слепи, в паралелни групи, повтарящи се изследвания, сравняващи ефекта на салметерол/ФП 50/250 два пъти дневно (доза, която не е одобрена за лечение на ХОББ в Европейския съюз) със салметерол 50 микрограма два пъти дневно върху годишната честота на умерени/тежки обостряния при лица с ХОББ с ФЕО<sub>1</sub> по-нисък от 50% от предвиденото и с анамнеза за обостряния. Умерените/тежки обостряния са определени като влошаване на симптомите, при които се е налагало лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици, или хоспитализация.

Клиничните проучвания са имали 4-седмичен период на въвеждащо лечение при всички пациенти, приемащи отворено лечение със салметерол/ФП 50/250, за да се стандартизира фармакотерапевтичното лечение на ХОББ и да се стабилизира заболяването преди рандомизиране към заслепено проучване на лекарството за период от 52 седмици. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 към салметерол/ФП 50/250 (общо ИТТ  $n = 776$ ) или салметерол (общо ИТТ  $n = 778$ ). Преди въвеждащия период, пациентите са преустановили приема на използваните лекарства за ХОББ, с изключение на бронходилататори с краткотрайно действие. Едновременното приложение на бронходилататори с дълготрайно действие ( $\beta_2$ -агонисти и антихолинергични средства), комбинирани продукти съдържащи ипратропиум/салбутамол, перорални  $\beta_2$ -агонисти и лекарства, съдържащи теофилин не е било позволено за остро лечение на обострянето на ХОББ с точно определени указания за употреба. По време на изпитванията, пациентите са приемали салбутамол като лекарство „при необходимост“.

Резултатите и от двете изследвания показват, че лечението със салметерол/ФП 50/250 води до значимо понижаване на годишната честота на умерените/тежки обостряния на ХОББ в сравнение със салметерол (SCO40043: съответно 1,06 и 1,53 на човек за година, съотношение на честотата 0,70, 95% доверителен интервал: 0,58 до 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: съответно 1,10 и 1,59 на човек за година, съотношение на честотата 0,70, 95% доверителен интервал: 0,58 до 0,83,  $p < 0,001$ ). Открилата за вторичните показатели за ефикасност (времето до първото умерено/тежко обостряне, годишната честота на обострянията, налагащи употреба на перорални кортикостероиди и супресия на ФЕО<sub>1</sub>)



измерен преди прилагане на дозата) показват значително предимство на салметерол/ФП 50/250 микрограма два пъти дневно спрямо салметерол. Профилът на нежеланите реакции е бил с сходен, с изключение на високата честота на пневмония и известните локални нежелани реакции (кандидоза и дисфония) в групата на салметерол/ФП 50/250 микрограма два пъти дневно спрямо салметерол. Нежелани реакции, свързани с пневмония, са били съобщени при 55 (7%) пациента в групата на салметерол/ФП 50/250 микрограма два пъти дневно и при 25 (3%) пациента в групата на салметерол. Повишената честота на съобщенията за пневмония при лечението със салметерол/ФП 50/250 микрограма два пъти дневно показва сходна величина с честотата, съобщавана при лечението със салметерол/ФП 50/500 микрограма два пъти дневно в проучването TORCH.

## Астма

### Многоцентрово клинично проучване със салметерол при астма (SMART)

Многоцентровото клинично проучване със салметерол при астма (SMART) е 28-седмично изпитване, проведено в САЩ, което оценява безопасността на салметерол в сравнение с плацебо, добавени към обичайната терапия при възрастни и юноши. Въпреки че няма значителни разлики в първичната крайна точка за комбинирания брой смъртни случаи, свързани с дихателната система и животозастрашаващи събития, свързани с дихателната система, проучването показва значително увеличение на смъртните случаи, свързани с астма, при пациенти, приемащи салметерол (13 смъртни случая от 13176 пациенти, лекувани със салметерол, спрямо 3 смъртни случая от 13179 пациенти на плацебо). Проучването не е предназначено да оцени въздействието на едновременната употреба на инхалаторен кортикостероид и само 47% от лицата съобщават за употреба на ИКС на изходно ниво.

### Безопасност и ефикасност на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно при астма

Проведени са две многоцентрови 26-седмични изпитвания за сравняване на безопасността и ефикасността на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно, като едното изпитване (AUSTRI) е при възрастни и юноши, а другото изпитване (VESTRI) е при педиатрични пациенти на възраст 4-11 години. И при двете изпитвания включените участници имат умерено тежка до тежка персистираща астма с анамнеза за хоспитализация, свързана с астмата или екзацербация на астмата през предходната година. Първичната цел на всяко от изпитванията е да се определи дали добавянето на дългодействащ бета<sub>2</sub>-агонист (ДДБА) към терапията с ИКС (салметерол-FP) е неинфериорно на ИКС (FP) самостоятелно, по отношение на риска от сериозни събития, свързани с астмата (хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация и смърт).

Вторична цел за ефикасност на тези изпитвания е да се оцени дали ИКС/ДДБА (салметерол-FP) превъзхожда терапията с ИКС самостоятелно (FP) по отношение на тежка екзацербация на астмата (която се определя като влошаване на астмата, анлагащо употреба на системни кортикостероиди най-малко за 3 дни или хоспитализация в болница, или посещение в отделение за спешна помощ, поради астма, изискваща системни кортикостероиди).

Общо 11679 и 6208 участници са рандомизирани и получават лечение, съответно в изпитванията AUSTRI И VESTRI. За първичната крайна точка за безопасност е постигната неинфериорност и в двете изпитвания (виж таблицата по-долу).

### **Сериозни събития, свързани с астмата в 26-седмичните изпитвания AUSTRI И VESTRI**

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n=5834)	FP самостоятелно (n=5845)	Салметерол-FP (n=3107)	FP самостоятелно (n=3101)
Съставна крайна				



точка (Хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация или смърт)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Салметерол-FP/FP коефициент на риск (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Смърт	0	0	0	0
Хоспитализация, свързана с астмата	34	33	27	21
Ендотрахеална интубация	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ако получената оценка за горна граница на 95% CI за относителния риск е по-малка от 2,0, се прави заключение за неинферорност.

<sup>b</sup> Ако получената оценка за горна граница на 95% CI за относителния риск е по-малка от 2,675, се прави заключение за неинферорност.

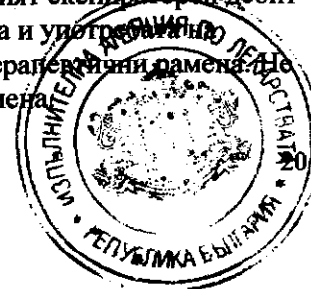
За вторичната крайна точка за ефикасност и в двете изпитвания се наблюдава намаление във времето до първа екзацербация на астмата за салметерол-FP в сравнение с FP, но само в изпитването AUSTRI се достига статистическа значимост.

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n=5834)	FP самостоятелно (n=5845)	Салметерол-FP (n=3107)	FP самостоятелно (n=3101)
Брой участници с екзацербация на астмата	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Салметерол-FP/FP коефициент на риск (95% CI)	0,787 (0,698-0,888)		0,859 (0,729-1,012)	

#### Педиатрична популация:

В клинично проучване SAM101667 при 158 деца на възраст между 6 и 16 години със симптоматична астма, комбинацията салметерол/флутиказонов пропионат е еднакво ефикасна спрямо двойна доза от флутиказонов пропионат за контрол на симптомите и функцията на белия дроб. Изпитването не е било предназначено да проучи ефекта върху екзацербациите.

Опит от 12-седмично изпитване при деца на възраст между 4 и 11 години [n=257], приемали два пъти дневно салметерол/флутиказонов пропионат 50/100 или салметерол 50 mcg + флутиказонов пропионат (FP) 100 mcg, показва, че и при двете терапевтични рамена върховият експираторен дебит се е повишил с 14% и също така е наблюдавано подобрене в симптоматиката и употребата на салбутамол за бързо облекчаване. Не са наблюдавани разлики между двете терапевтични рамена. Не е имало разлики в параметрите на безопасност между двете терапевтични рамена.



В 12-седмично рандомизирано, паралелно групово проучване при деца на възраст между 4 и 11 години [n=203] с персистираща астма, които са имали симптоми на фона на инхалаторни кортикостероиди, профилът на безопасност е бил първична крайна точка на проучването. Децата са приемали два пъти дневно или салметерол/флутиказонов пропионат (50/100 микрограма) или флутиказонов пропионат (FP) 100 микрограма. Две деца на салметерол/флутиказонов пропионат и 5 деца на флутиказонов пропионат са отпаднали поради влошаване на астмата. След 12 седмици никое от децата в двете терапевтични рамена не е имало стойности по-ниски от нормата за 24-часова кортизолова екскреция в урината.

Не е имало други разлики по отношение на профила на безопасност между двете терапевтични рамена.

#### Лекарствени продукти, съдържащи флутиказон пропионат при астма по време на бременност

Направено е наблюдателно ретроспективно епидемиологично кохортно проучване, като са използвани електронни здравни записи от Великобритания, за да се оцени рискът от сериозни вродени малформации (Major Congenital Malformations, MCMs) след експозиция през първия триместър на инхалаторен FP самостоятелно и салметерол-FP в сравнение с ИКС, различен от FP. В това проучване не е включен плацебо сравнителен продукт.

В кохорта с астма от 5362 случая на бременност с експозиция на ИКС през първия триместър са установени 131 диагностицирани MCMs; 1612 (30%) са с експозиция на FP или салметерол-FP, като от тях са установени 42 диагностицирани MCMs. Корижираното съотношение на шансовете за MCMs, диагностицирани до 1 година е 1,1 (95% CI: 0,5-2,3) за жени с умерено тежка астма с експозиция на FP спрямо такива с експозиция на ИКС, различен от FP и 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) за жени със значителна до тежка астма. Не е установена разлика в риска от MCMs след експозиция през първия триместър на FP самостоятелно в сравнение със салметерол-FP. Абсолютните рискове от MCM при различните степени на тежест на астмата варират от 2,0 до 2,9 на 100 случая на бременност с експозиция на FP, което е сравнимо с резултатите от проучване на 15840 случая на бременност без експозиция на терапии за астма в базата данни General Practice Research Database (2,8 събития на MCM за 100 случая на бременност).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

За целите на фармакокинетиката, всеки един от двата компонента може да се разглежда поотделно.

### Салметерол:

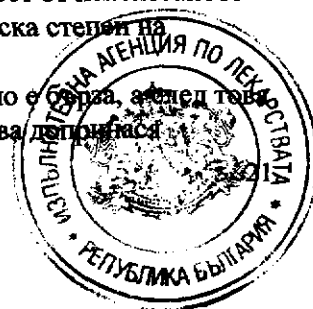
Салметерол действа локално в белия дроб и затова плазмените нива не са показателни за терапевтичния ефект. Също така, налице са само ограничени данни за фармакокинетиката на салметерол поради технически трудности за анализ на лекарството в плазмата, дължащи се на ниските плазмени концентрации при терапевтичните дози (приблизително 200 пикограма/ml или по-ниски), достигани при инхалаторно приложение.

### Флутиказонов пропионат:

#### Абсорбция:

Абсолютната бионаличност на единична доза инхалаторен флутиказонов пропионат при здрави индивиди варира между приблизително 5 и 11% от номиналната доза в зависимост от използваното инхалаторно устройство. При пациенти с астма или с ХОББ се наблюдава по-ниска степен на системна експозиция на флутиказонов пропионат, приложен инхалаторно.

Системната абсорбция се осъществява предимно в белия дроб като първоначално е бърза, а след това продължителна. Остатъкът от инхалаторната доза може да бъде погълнат, но това зависи



минимално за системната експозиция поради ниската разтворимост във вода и предсистемния метаболизъм, в резултат на което пероралната наличност е по-ниска от 1%. С повишаване на инхалаторната доза се наблюдава линейно повишаване на системната експозиция.

Разпределение:

Диспозицията на флутиказонов пропионат се характеризира с висок плазмен клирънс (1150ml/min), голям обем на разпределение в равновесно състояние (приблизително 300l) и терминално време на полуживот приблизително 8 часа.

Свързването с плазмените протеини е 91%.

Биотрансформация:

Флутиказоновият пропионат се изчиства много бързо от системната циркулация. Основният път е метаболизиране чрез ензима CYP3A4 на цитохром P450 до неактивен метаболит на карбоксилната киселина. Във фекалиите се откриват също и други неидентифицирани метаболити.

Елиминирание:

Бъбречният клирънс на флутиказоновия пропионат е незначителен. По-малко от 5% от дозата се екскретират в урината главно като метаболити. Основната част от дозата се екскретира във фекалиите като метаболити и непроменено лекарство.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Единствените съображения за безопасност при хората, които могат да се направят от изследванията при животни на салметерол ксинафоат и флутиказонов пропионат, прилагани поотделно, са ефектите свързани с извънредното усилване на фармакологичните им действия.

При репродуктивни изпитвания при животни е наблюдавано, че глюкокортикостероидите индуцират малформации (вродена цепка на небцето, скелетни малформации). Въпреки това, не се предполага тези експериментални резултати от изследванията при животни да се отнасят за хора, приемащи препоръчаните дози. В изследванията при животни на салметерол ксинафоат е установена ембриофетална токсичност само при високи нива на експозиция. След едновременно прилагане при плъхове на дози, свързани с известни индуцирани от глюкокортикостероиди малформации, е установена по-висока честота на случаи на транспонирана пълна артерия и непълна осификация на тилната кост. Нито салметрол ксинафоат, нито флутиказон пропионат са показали потенциал за генетична токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

24 месеца

### 6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25 °С.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Пластмасово инхалаторно устройство, съдържащо OPA/Al/PVC-Al блистер с 60 предварително измерени дози от прахообразна смес.

Размер на опаковката:

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 устройства, съдържащи по 60 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57,  
1000 Ljubljana  
Словения

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.No: 20140018

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Първо РУ: 28/01/2014  
Подновяване на РУ: 24/03/2020

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2021

