

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rolenium (100+50) μικρογραμμάρια/δόση κόνις για εισπνοή, σε δόσεις
Rolenium (250+50) μικρογραμμάρια/δόση κόνις για εισπνοή, σε δόσεις
Rolenium (500+50) μικρογραμμάρια/δόση κόνις για εισπνοή, σε δόσεις

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εφάπαξ δόση Rolenium παρέχει:

100 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) ή
250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) ή
500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη).

Έκδοχα με γνωστή δράση: Περιέχει λακτόζη (ως μονοδριική) 24,427-24,827 χλιοστόγραμμα ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή σε δόσεις.

Πλαστική εισπνευστική συσκευή που περιέχει 60 ειδικά σχεδιασμένες ταινίες μιας δόσης (κάθε ταινία φέρει δύο κύαθια με τα δύο φάρμακα).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άσθμα

Το Rolenium ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του άσθματος, όπου η χρήση συνδυασμού (β2 διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς) είναι κατάλληλη.

- Σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και κατ'επίκληση χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης

ή
- Σε ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β2 διεγέρτες μακράς δράσης.

Το Rolenium (100+50) mcg δεν είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Το Rolenium ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ με FEV1 < 60% της αναμενόμενης φυσιολογικής τιμής (προ βρογχοδιαστολής) και ιστορικό επανειλημμένων παροξυσμών που έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά την τακτική βρογχοδιασταλτική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οδός χορήγησης: Χρήση διά εισπνοής

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι, ότι το Rolenium θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινά για μέγιστο όφελος, ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά από τον ιατρό, έτσι ώστε η δόση του Rolenium που λαμβάνουν να παραμένει η καλύτερη δυνατή, και να αλλάζει μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. **Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε να χορηγείται η μικρότερη δόση που επιτυγχάνει έλεγχο των συμπτωμάτων. Όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη μικρότερη περιεκτικότητα του συνδυασμού χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, τότε το επόμενο βήμα μπορεί να περιλαμβάνει τη δοκιμή μόνου του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.**

Εναλλακτικά, οι ασθενείς που χρειάζονται ένα β2 διεγέρτη μακράς δράσης, μπορούν να ρυθμιστούν με Rolenium χορηγούμενο μια φορά την ημέρα αν κατά τη γνώμη του γιατρού είναι αρκετό για να διατηρήσει τον έλεγχο της νόσου. Στην περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου μια φορά την ημέρα, οι ασθενείς με ιστορικό νυκτερινών συμπτωμάτων, η δόση πρέπει να χορηγείται το βράδυ, ενώ αν ο ασθενής έχει ιστορικό κυρίως ημερησίων συμπτωμάτων, η δόση πρέπει να χορηγείται το πρωί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την περιεκτικότητα του Rolenium που περιέχει την κατάλληλη δόση προπιονικής φλουτικαζόνης που αντιστοιχεί στη βαρύτητα της νόσου τους. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειάζεται δοσολογικό σχήμα πέρα από το συνιστώμενο, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β2 και/ή κορτικοστεροειδούς.

Συνιστώμενες Δόσεις:

Άσθμα

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας από 12 ετών και άνω:

- Μια εισπνοή 100 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης, δύο φορές την ημέρα, ή
- Μια εισπνοή 250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης, δύο φορές την ημέρα, ή
- Μια εισπνοή 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης, δύο φορές την ημέρα.

Σε ενήλικες ή εφήβους με μέτριο επίμονο άσθμα (οριζόμενο ως εμφάνιση καθημερινών συμπτωμάτων, καθημερινή χρήση κατ'επίκληση θεραπείας και μέτρια έως σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών), για τους οποίους η επίτευξη γρήγορου ελέγχου του άσθματος θεωρείται ουσιώδης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο δοκιμαστικής χορήγησης για μικρό διάστημα Rolenium ως αρχική θεραπεία συντήρησης.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι μια εισπνοή 100 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης δύο φορές την ημέρα. Μόλις επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος, η αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο οι ασθενείς να περάσουν σε μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της μείωσης της θεραπείας είναι σημαντική.

Δεν έχει δοχθεί σαφές όφελος έναντι της χορήγησης μόνο εισπνεόμενης προπιονικής φλουτικαζόνης ως αρχική θεραπεία συντήρησης όταν λείπουν ένα ή δύο από τα κριτήρια βαρύτητας. Γενικά το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδή παραμένουν η πρώτη γραμμή θεραπείας για τους περισσότερους

ασθενείς.

Το Rolenium δεν προορίζεται για αρχική θεραπεία ελέγχου του ήπιου άσθματος.

Το Rolenium (100+50) mcg δεν είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα.

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, συνιστάται να επιβεβαιώνεται η κατάλληλη δοσολογία εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς πριν χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε σταθερός συνδυασμός.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας από 4 ετών και άνω:

Μια εισπνοή 100 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης, δύο φορές την ημέρα.

Η μέγιστη εγκεκριμένη δόση της προπιονικής φλουτικαζόνης που παρέχεται με το Rolenium σε παιδιά είναι 100 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Rolenium σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών.

ΧΑΠ

Ενήλικες:

Μια εισπνοή 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης και 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης, δύο φορές την ημέρα.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Δεν υπάρχει ανάγκη ρύθμισης της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Rolenium σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Τρόπος Χορήγησης

Βλ. στην παράγραφο 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός, τις ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδείνωση της νόσου

Το Rolenium δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τα οξεία συμπτώματα του άσθματος, όπου απαιτείται ένα ταχείας και βραχείας διάρκειας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να έχουν πάντα μαζί τους τη συσκευή εισπνοών που χρησιμοποιούν για να τους ανακουφίζει άμεσα από μια οξεία κρίση άσθματος.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αρχίζουν θεραπεία με Rolenium κατά τη διάρκεια ενός παροξυσμού, ή αν παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rolenium μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το άσθμα και παροξυσμοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να συνεχίζουν τη θεραπεία αλλά και να αναζητούν ιατρική βοήθεια, εάν τα ασθματικά συμπτώματα παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Rolenium.

Οι αυξανόμενες απαιτήσεις για χρήση ανακουφιστικών φαρμάκων (βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης), ή η μειωμένη ανταπόκριση σε ανακουφιστικά φάρμακα, υποδεικνύουν επιδείνωση του ελέγχου και οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται από γιατρό.

Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να εξετασθεί άμεσα από ιατρό. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών.

Όταν ελεγχθούν τα ασθματικά συμπτώματα, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δόσης του Rolenium. Κατά τη διάρκεια της μείωσης της δόσης είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση των ασθενών. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Rolenium (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν παροξυσμούς, τυπικά ενδείκνυται θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, επομένως οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να επιζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα συμπτώματα επιδεινώνονται με το Rolenium.

Η θεραπεία με Rolenium δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα σε ασθενείς με άσθμα λόγω του κινδύνου παροξυσμού. Η θεραπεία θα πρέπει να γίνεται σταδιακά κάτω από ιατρική επίβλεψη. Σε ασθενείς με ΧΑΠ η διακοπή της θεραπείας είναι επίσης δυνατόν να σχετίζεται με συμπτωματική απορρόμηση της νόσου και πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη γιατρού.

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το Rolenium θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή ανενεργή πνευμονική φυματίωση και μυκητιασικές, ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις των αεραγωγών. Θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη θεραπεία, εάν ενδεικνύονται.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Σπάνια, το Rolenium μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες π.χ. υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, εκτακτοσυτολικές και κοιλιακή μαρμαρυγή, καθώς και ήπια παροδική μείωση του καλίου στον ορό, σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις. Το Rolenium θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και σε ασθενείς με σαχαρώδη διαβήτη, θυρεοτοξίκωση, μη αντιμειτωθείσα υποκαλιαιμία ή σε ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

Υπερπλυκαμία

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος (βλ. παράγραφο 4.8) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σαχαρώδους διαβήτη.

Παράδοξος βρογχοσπασμός

Όπως με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχοσπασμός με αιφνίδια αύξηση του σιριγμού και λαχάνισμα μετά από τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχοσπασμός ανταποκρίνεται σε ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το Rolenium θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς και αν χρειασθεί να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία.

Φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με β2 αγωνιστές, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί, αλλά τείνουν να είναι παροδικές και εξαπλώνονται με τη συνήθη θεραπεία.

Έκδοχα

Το Rolenium περιέχει μονοδριική λακτόζη 24,427-24,827 χλιοστόγραμμα ανά δόση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ανθρώπους που δεν ανέχονται τη λακτόζη. Το έκδοχο λακτόζη περιέχει μικρή ποσότητα πρωτεϊνών γάλακτος οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Συστηματικές δράσεις κορτικοστεροειδών

Μπορεί να συμβούν συστηματικές επιδράσεις με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα αν λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις για μεγάλα διαστήματα. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν από ότι με τα από το στόματος κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς συμπεριλαμβανομένων ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα στα παιδιά) (βλ. υποκεφαλίδα «Παιδιατρικός πληθωσμός» παρακάτω για πληροφορίες αναφορικά με τις συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε παιδιά και εφήβους). **Επομένως είναι σημαντικό ο ασθενής να παρακολουθείται τακτικά και η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να μειώνεται στη μικρότερη δόση που διατηρεί τον έλεγχο του άσθματος.**

Παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Πολύ σπάνια περιστατικά επινεφριδιακής καταστολής και οξεία επινεφριδιακή κρίση έχουν επίσης περιγραφεί με δόσεις προνιοκικής φλουτικαζόνης μεταξύ 500 και λιγότερο από 1.000 μικρογραμμάρια. Καταστάσεις που μπορεί δυνατικά να πυροδοτήσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή οποιοδήποτε απότομη μείωση της δόσολογίας. Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι γενικά άσθηφα και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή κατά τις περιόδους καταπόνησης (stress) ή προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων.

Τα οφέλη της θεραπείας με εισπνεόμενη προνιοκική φλουτικαζόνη θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για κορτικοστεροειδή από το στόμα, ωστόσο ασθενείς που αλλάζουν από κορτικοστεροειδή από του στόματος, μπορεί να κινδυνεύουν από ανεπάρκεια των επινεφριδίων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή και να παρακολουθείται τακτικά η επινεφριδιακή λειτουργία. Ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν χρειάσθηκαν υψηλές δόσεις επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή, μπορεί επίσης να βρίσκονται σε κίνδυνο. Η πιθανότητα υπολειπόμενης έκπτωσης της επινεφριδιακής λειτουργίας, θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπ’ όψη σε επείγουσες και προγραμματισμένες καταστάσεις οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν καταπόνηση (stress) και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο 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 τις συγκεντρώσεις προνιοκικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να αποφευχθεί, εκτός αν το δυνατικό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργιών από τα κορτικοστεροειδή. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συνδυάζεται η προνιοκική φλουτικαζόνη με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Πνευμονία σε ασθενείς με XAP

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με XAP που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Ύπαρχουν 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 XAP καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξυσμών της XAP.

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

Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση κετοконаζόλης χορηγούμενης συστηματικά αυξάνει σημαντικά τη συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης συστηματικών δράσεων (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών). Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοконаζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνατικό αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη 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 θαμνή 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 χorioαμφιβληστροειδοπάθεια (KOA) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Παιδιατρικός πληθωσμός

Τπαιδιά και έφηβοι <16 ετών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις προνιοκικής φλουτικαζόνης (τυπικά >1.000 μικρογραμμάρια/ημέρα) μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Πιθανές συστηματικές δράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, οξεία επινεφριδιακή κρίση και αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς συμπεριλαμβανομένων ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του παιδιού ή του εφήβου σε παιδίατρο με ειδικότητα στο αναπνευστικό.

Συνιστάται όπως το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή να παρακολουθείται τακτικά. **Η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς θα πρέπει να μειωθεί στη χαμηλότερη δυνατή δόση που είναι αποτελεσματική για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος.**

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι β αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να εξεσθενίσουν ή να ανταγωνιστούν τη δράση της σαλμετερόλης. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση μη εκλεκτικών και εκλεκτικών βήτα-αναστολέων, εκτός αν άλλοι λόγοι επιβάλλουν τη χρήση τους. Μπορεί να προκληθεί δυνατικά σοβαρή υποκαλιαιμία από τη θεραπεία με β2 αγωνιστή. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε οξύ σοβαρό άσθμα καθώς αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα της ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά.

Η συγχρήγηση άλλων φαρμάκων που περιέχουν άλλους β αδρενεργικούς διεγέρτες, μπορεί να έχει δυνατικά αθροιστική δράση.

Προνιοκική Φλουτικαζόνη

Κάτω από κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνοών προνιοκικής φλουτικαζόνης επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχίνεται από το κύτωμα CYP3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την προνιοκική φλουτικαζόνη είναι απίθανο να εμφανισθούν.

Σε μια μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορρινική προνιοκική φλουτικαζόνη, η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτωκώματου CYP3A4) σε δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της προνιοκικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αρκετές εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Πληροφορίες σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση για την εισπνεόμενη προνιοκική φλουτικαζόνη δεν υπάρχουν, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση από τη θεραπεία με σαλμετερόλη (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο σαλμετερόλης ή κετοконаζόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μικρή μελέτη σε υγιείς εθελοντές, ο ελαφρά λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση σε προνιοκική φλουτικαζόνη μετά από μια εισνοή κατά 150%. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση προνιοκικής φλουτικαζόνης. Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη και προϊόντα που περιέχουν κομποισιτάτη, και με μέτριους αναστολείς του CYP3A, όπως η ερυθρομικίνη, αναμένεται να αυξήσει την συστηματική έκθεση σε προνιοκική φλουτικαζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συνδυασμοί θα πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν το όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, οπότε οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.

Σαλμετερόλη

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχρήγηση κετοконаζόλης (400 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) και σαλμετερόλης (50 μικρογραμμάρια εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στην έκθεση σαλμετερόλης στο πλάσμα (1,4 φορές στη C_{max} και 15 φορές στην AUC). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης άλλων συστηματικών δράσεων από τη θεραπεία με σαλμετερόλη (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο σαλμετερόλης ή κετοконаζόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην πίεση του αίματος, τον καρδιακό ρυθμό, τα επίπεδα γλυκόζης και καλίου στο αίμα. Η συγχρήγηση με κετοконаζόλη δεν αύξησε το χρόνο ημίσειας ζωής απέκκρισης της σαλμετερόλης ή τη συγκεντρωση της σαλμετερόλης με επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνατικό αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία με σαλμετερόλη. Είναι πιθανό να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελοθρομικίνη, ριτοναβίρη).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Η συγχρήγηση ερυθρομικίνης (500 mg από του στόματος τρεις φορές την ημέρα) και σαλμετερόλης (50 μικρογραμμάρια εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 6 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση της έκθεσης σε σαλμετερόλη (1,4 φορές στη C_{max} και 1,2 φορές στην AUC). Η συγχρήγηση με ερυθρομικίνη δεν συσχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επιδράσεις της σαλμετερόλης ή της προνιοκικής φλουτικαζόνης στη γονιμότητα.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1.000 έμβασες εγκυμοσύνης) δεν υποδεικνύουν δυσπλαστική ή περι/νεογνική τοξικότητα σχετιζόμενη με το Rolenium. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά τη χορήγηση β₂ αδρενεργικών αγωνιστών και γλυκοκορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση του Rolenium σε εγκύους θα πρέπει να αποφασίζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Για τη θεραπεία εγκώνων γυναικών θα πρέπει να χορηγείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση προνιοκικής φλουτικαζόνης που απαιτείται για να διατηρηθεί επαρκής έλεγχος του άσθματος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολίτες της σαλμετερόλης και της προνιοκικής φλουτικαζόνης εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Μελέτες έδειξαν ότι η σαλμετερόλη και η προνιοκική φλουτικαζόνη και οι μεταβολίτες τους εκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Ο κίνδυνος για τα νεογνίτητ/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με Rolenium, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Επειδή το Rolenium περιέχει προνιοκική φλουτικαζόνη και σαλμετερόλη, μπορεί να αναμένεται το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργιών που σχετίζεται με το κάθε συστατικό. Δεν υπάρχει επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη προνιοκική φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη δίδονται παρακάτω αναφερόμενες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000), και μη γνωστές (θε μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες προέκυψαν από στοιχεία κλινικών δοκιμών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο δεν λήφθηκε υπόψη.

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση στο στόμα και το φάρυγγα <p>Πνευμονία (σε ασθενείς με XAP)</p> <p>Βρογχίτιδα</p> <p>Καντιντίαση του οισοφάγου</p>	Συχνές <p>Συχνές^{3,5}</p> <p>Συχνές³</p> <p>Σπάνιες</p>
Διαταραχές του ανασοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις: <p>Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας</p> <p>Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα),</p> <p>Αναπνευστικά συμπτώματα (δόσπνοια)</p> <p>Αναπνευστικά συμπτώματα (βρογχόσπασμος)</p> <p>Αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ</p>	Όχι συχνές <p>Σπάνιες</p> <p>Όχι συχνές <p>Σπάνιες</p> <p>Σπάνιες⁴</p></p>
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σύνδρομο Cushing. Χαρακτηριστικά τύπου Cushing. Επινεφριδιακή καταστολή, Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, Μείωση της οστικής πυκνότητας	Σπάνιες ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία <p>Υπεργλυκαιμία</p>	Συχνές ² <p>Όχι συχνές ⁴</p>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος <p>Διαταραχές του ύπνου</p> <p>Μεταβολές στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας και της ευερεθιστότητας (κυρίως σε παιδιά)</p> <p>Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κυρίως σε παιδιά)</p>	Όχι συχνές <p>Όχι συχνές <p>Σπάνιες</p> <p>Μη γνωστές</p></p>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία <p>Τρόμος</p>	Πολύ συχνές ³ <p>Όχι συχνές</p>
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης <p>Γλαύκωμα</p> <p>Όραση θαμνή</p>	Όχι συχνές <p>Σπάνιες⁴</p> <p>Μη γνωστές⁴</p>
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών <p>Ταχυκαρδία</p> <p>Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένων της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών)</p> <p>Κολπική μαρμαρυγή</p> <p>Στηθάγχη</p>	Όχι συχνές <p>Όχι συχνές</p> <p>Σπάνιες</p> <p>Όχι συχνές <p>Όχι συχνές</p></p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινοφαρυγγίτιδα <p>Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα</p> <p>Βράγχος φωνής/δυσφωνία</p> <p>Παραρρινοκολπίτιδα</p> <p>Παράδοξος βρογχόσπασμος</p>	Πολύ συχνές ³ <p>Συχνές</p> <p>Συχνές</p> <p>Συχνές³</p> <p>Σπάνιες⁴</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Συχνές ³
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέστικου ιστού	Μυϊκές κράμπες <p>Μετατραυματικά κατάγματα</p> <p>Αρθραλγία</p> <p>Μυαλγία</p>	Συχνές <p>Συχνές³</p> <p>Συχνές</p> <p>Συχνές</p>

^[1] Αναφέρθηκαν συχνά με το εικονικό φάρμακο

^[2] Αναφέρθηκαν πολύ συχνά με το εικονικό φάρμακο

^[3] Αναφέρθηκαν στη διάρκεια 3 ετών σε μία μελέτη στη XAP

^[4]βλ. παράγραφο 4.4

^[5] βλ. παράγραφο 5.1

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των β2 αγωνιστών, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, ενδέχεται να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του σφυγμού και λαχάνασμα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται σε βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης και θα πρέπει να

αντιμετωπίζεται άμεσα. Το Rolenium θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και, αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκίνα εναλλακτική θεραπεία.

Λόγω του στατατικού προποნიική φλουτικαζόνη σε αρσιμένους ασθενείς μπορεί να εμφανισθεί βρογχάδα και καντιντίαση (άρθρο) στο στόμα και το φάρυγγα και σπανίως στον οισοφάγο. Η βρογχάδα και η συχνότητα εμφάνισης της καντιντίασης στο στόμα και το φάρυγγα μπορεί να υποχωρήσουν με ξέπλυμα του στόματος με νερό και/ή με βούρτσισμα των δοντιών, μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση στο στόμα και το φάρυγγα θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκητιασικά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Rolenium.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πιθανές συστημιακές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης των παιδιών και εφρίδων (βλ. παράγραφο 4.4). Σε παιδιά μπορούν επίσης να εμφανισθούν διαταραχές ύπνου και μεταβολές στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της υπερκινητικότητας και της ευερεθιστότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφελους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: http://www.eof.gr Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κύπρου, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.phs.gov.cy/phs, Fax: +357 22608649.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερδοσολογίας με το Rolenium από τις κλινικές δοκιμές, όμως παρακάτω δίδονται δεδομένα υπερδοσολογίας και από τα δύο φάρμακα:

Τα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με σαλμετερόλη είναι ζάλη, αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης, τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Σε περίπτωση που η θεραπεία με Rolenium διακοπεί λόγω υπερδοσολογίας του β αγωνιστή του φαρμάκου, θα πρέπει να εξετασθεί η εξασφάλιση κατάλληλης θεραπείας υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανισθεί υποκαλιαιμία και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό. Θα πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου.

Οξεία: Οξεία εισπνοή προποნიκής φλουτικαζόνης σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες, μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να γίνει καμία επίσηουσα ενέργεια, επειδή η επινεφριδιακή λειτουργία θα επανέλθει σε μερικές ημέρες, όπως επιβεβαιώνεται από μετρήσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα.

Χρόνια υπερδοσολογία με εισπνεόμενη προποნიική φλουτικαζόνη: Θα πρέπει να παρακολουθείται η επινεφριδική επίκρεια και μπορεί να απαιτείται θεραπεία με συστημιακό κορτικοστεροειδές. Μετά τη σταθεροποίηση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με εισπνεόμενη κορτικοστεροειδές στη συνιστώμενη δόση. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.: Κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής.

Σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας υπερδοσολογίας από τη προποنيκή φλουτικαζόνη, η θεραπεία με το Rolenium θα πρέπει να συνεχισθεί, σε κατάλληλη δσοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Δόρνεργικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα, εξαιρουμένων των αντιχολινεργικών
Κωδικός ATC: R03AK06

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Το Rolenium περιέχει σαλμετερόλη και προποنيική φλουτικαζόνη, οι οποίες έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης.

Οι αντίστοιχοι μηχανισμοί δράσης και των δύο φαρμάκων παρατίθενται παρακάτω:

Σάλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη είναι ένας εκλεκτικός, παραεταμίνηος δράσης (12 ώρες) β2 δόρνεργικός διεγέρτης, που διαθέτει μια μακρά ημιζωή κύλιου, η οποία συνδέεται με το ειδικό τμήμα του υποδοχέα.

Η σαλμετερόλη προκαλεί μία μεγαλύτερη διάρκεια βρογχοδιαστολή η οποία διαρκει τουλάχιστον 12 ώρες, συγκρινόμενη με τις συνιστώμενες δόσεις των συμβατικών β2 διεγερτών βραχείας διάρκειας δράσης.

Προποنيική φλουτικαζόνη:

Η προποنيική φλουτικαζόνη χρησιμοποιείται σε εισπνοές στις συνιστώμενες δόσεις, έχει γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την μείωση των συμπτωμάτων και των εξάρσεων του άσθματος, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τη συστημιακή χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες του συνδυασμού προποნიκής φλουτικαζόνης και σαλμετερόλης σε άσθμα

Μια μελέτη διάρκειας 12 μηνών (Επιτυχάνοντας τον βέλτιστο έλεγχο του άσθματος – Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), σε 3.416 ενήλικες και εφήβους ασθενείς με επιμόνο άσθμα, συγκίνη την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού προποნიκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης έναντι της μονοθεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (προποنيκή φλουτικαζόνη) με σκοπό να διερευνήσει εάν οι στόχοι της αντιμετώπισης του άσθματος είναι εφικτοί. Η θεραπεία αυξανόταν σταδιακά κάθε 12 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί ο πλήρης έλεγχος** ή μέχρι να χορηγηθεί η μεγαλύτερη δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Η μελέτη GOAL έδειξε ότι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης πέτυχαν τον έλεγχο του άσθματος συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και αυτός ο έλεγχος επιτεύχθηκε με χαμηλότερη δόση κορτικοστεροειδούς.

*Επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα** επιτεύχθηκε γρηγορότερα με το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης από ότι μόνο με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Ο χρόνος θεραπείας για την επίτευξη της πρώτης ατομικής επαρκώς ελεγχόμενης εβδομάδας για το 50% των ασθενών ήταν 16 ημέρες για τον συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με 37 ημέρες για την ομάδα του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Στην υποομάδα των ασημάτιων που δεν είχαν ζαναπάρι στεροειδή ο χρόνος για μια ατομική επαρκώς ελεγχόμενη εβδομάδα ήταν 16 ημέρες με θεραπεία συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με 23 ημέρες μετά από θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν:

Ποσοστό Αθενών που πέτυχαν *Επαρκώς ελεγχόμενο (ΕΕ) και **Πλήρως ελεγχόμενο (ΠΕ) Άσθμα σε διάστημα 12 μηνών				
Θεραπεία πριν τη μελέτη	Σάλμετερόλη/Προποنيική Φλουτικαζόνη	Προποنيική Φλουτικαζόνη		
	ΕΕ	ΠΕ	ΕΕ	ΠΕ
Χωρίς εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (μόνο SABA)	78%	50%	70%	40%
Χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (<500 mcg BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	75%	44%	60%	28%
Μέτρια δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (>500-1.000 mcg BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	62%	29%	47%	16%
Συνολικά αποτελέσματα για τις 3 ομάδες θεραπείας	71%	41%	59%	28%

** Επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα: λιγότερο από η ίση με 2 ημέρες με βαθμολογία συμπτωμάτων μεγαλύτερη του 1 (η βαθμολογία συμπτωμάτων 1 ορίζεται ως «συμπτώματα για μια μικρή περίοδο κατά τη διάρκεια της ημέρας»). Η χρήση β₂-διεγερτών βραχείας δράσης (SABA) για 2 ή λιγότερες ημέρες και 4 φορές/εβδομάδα ή λιγότερα, πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή μεγαλύτερη ή ίση του 80% της προβλεπόμενης, χωρίς νυχτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.*

*** Πλήρως έλεγχος του άσθματος: χωρίς συμπτώματα, χωρίς χρήση SABA, πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή μεγαλύτερη ή ίση με το 80% της προβλεπόμενης, χωρίς νυχτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.*

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι σε ασθενείς με μέτριο επίμονο άσθμα για τους οποίους ο γρήγορος έλεγχος του άσθματος θεωρείται ουσιώδης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης και σαλμετερόλης (100+50) mcg δύο φορές την ημέρα, ως αρχική θεραπεία συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Μια διπλή τυφή, τυχοσιωπημένη, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 318 ασθενείς με επιμόνο άσθμα, ηλικίας ≥ 18 ετών, αξιολόγησε την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της χορήγησης δύο εισπνοών δύο φορές την ημέρα (δύλαδα δόση) του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης για δύο εβδομάδες. Η μελέτη έδειξε ότι ο διπλασιασμός των εισπνοών κάθε περιεκτικότητας του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης μέχρι και 14 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μια μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους β-αγωνιστές (τρόμος: 1 ασθενής [1%] έναντι 0, αίσθημα παλμών: 6 [3%] έναντι 1 [$<$ 1%], μυϊκές κράμπες: 6 [3%] έναντι 1 [$<$ 1%]), καθώς και μια παρόμοια αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (π.χ. στοματική καντιντίαση: 6 [6%] έναντι 16 [8%], βράγχος φωνής: 2 [2%] έναντι 4 [2%]), συγκριτικά με τη χορήγηση μιας εισπνοής δύο φορές την ημέρα. Η μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους β αγωνιστές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο γιατρός εξετάσει το ενδεχόμενο διπλασιασμού της δόσης του Rolenium σε ενήλικες ασθενείς που χρειάζονται επιρρόσθετη βρογχοχρόνια (μέχρι 14 ημέρες) θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Κλινικές μελέτες του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης και σαλμετερόλης σε ΧΑΠ

Η TORCH ήταν μία ζετής μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (500+50) mcg δύο φορές την ημέρα, σαλμετερόλη 50 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα, προποنيική φλουτικαζόνη 500 mcg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο στην ολική θνησιμότητα (θνησιμότητα από κάθε αιτία) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ με FEV₁ <60% (προ βρογχοδιαστολής) της αναμενόμενης φυσιολογικής κατά την έναρξη της θεραπείας, τυχοσιωπήθηκαν σε διπλά τυφλή φαρμακευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της μελέτης επιτράπηκε στους ασθενείς η συνήθης θεραπεία για ΧΑΠ με την εξαίρεση άλλων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης και τη μακροχρόνια χορήγηση συστημιακών κορτικοστεροειδών. Η κατάσταση επιβίωσης στα 3 χρόνια υπολογίστηκε για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από το αν αποσύρθηκαν από την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μείωση της ολικής θνησιμότητας στα 3 χρόνια για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

	Εικονικό φάρμακο	Σάλμετερόλη 50	Προποنيική Φλουτικαζόνη (ΠΦ) 500	Συνδυασμός ΠΦ-Σάλμετερόλης (500+50)
	N = 1.524	N = 1.521	N = 1.534	N = 1.533
Ολική θνησιμότητα στα 3 χρόνια				
Αριθμός θανάτων (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Αναλογία κινδύνου vs Εικονικό φάρμακο (CIs)	N/A	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
Τιμή p		0,180	0,525	0,052 ¹
Αναλογία κινδύνου συνδυασμού (500+50) vs επιμέρους συστατικών (CIs)	N/A	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	N/A
Τιμή p		0,481	0,007	

¹ *Μη στατιστικά σημαντική τιμή p μετά την προσαρμογή για 2 ενδιάμεσες αναλύσεις στην αρχική σύγκριση αποτελεσματικότητας, από μία ανάλυση σε βάθος χρόνου, καταμενόμενη ανάλογα με τη συνήθεια καπνίσματος*

Υπήρξε μία τάση για μεγαλύτερη επιβίωση των ατόμων που έλαβαν το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία περίοδο 3 ετών, ωστόσο αυτό δεν πέτυχε το στατιστικά σημαντικό επίπεδο p<0,05.

Το ποσοστό ασθενών που κατέληξαν εντός 3 ετών λόγω σχετιζόμενων με τη ΧΑΠ αιτιών ήταν 6,0% για το εικονικό φάρμακο, 6,1% για τη σαλμετερόλη, 6,9% για την προποنيική φλουτικαζόνη και 4,7% για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης.

Ο μέσος αριθμός των μέτρων έως σοβαρών παροξυσμών ανά έτος μειώθηκε σημαντικά με το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με τη θεραπεία σαλμετερόλης, προποنيκής φλουτικαζόνης και εικονικού φαρμάκου (μέσο ποσοστό στην ομάδα του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης 0,85 συγκριτικά με 0,97 στην ομάδα της σαλμετερόλης, 0,93 στην ομάδα της προποنيκής φλουτικαζόνης και 1,13 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Αυτό μεταφράζεται σε μείωση του ποσοστού μέτρων έως σοβαρών παροξυσμών κατά 25% (95% CI: 19% έως 31%, p<0,001) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 12% συγκριτικά με τη σαλμετερόλη (95% CI: 5% έως 19%, p=0,002) και κατά 9% συγκριτικά με την προποنيική φλουτικαζόνη (95% CI: 1% έως 16%, p=0,024). Η σαλμετερόλη και η προποنيική φλουτικαζόνη μείωσαν σημαντικά τα ποσοστά παροξυσμών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά 15% (95% CI: 7% έως 22%, p<0,001) και 18% (95% CI: 11% έως 24%, p<0,001) αντίστοιχα.

Η ποιότητα ζωής ως προς την υγεία, όπως μετρήθηκε με το Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο St George (SGRQ) βελτιώθηκε από όλα τα φαρμακευτικά σχήματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μέση βελτίωση στα τρία χρόνια για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -3,1 μονάδες (95% CI: -4,1 έως -2,1; p<0,001), συγκριτικά με τη σαλμετερόλη ήταν -2,2 μονάδες (p<0,001) και συγκριτικά με την προποنيική φλουτικαζόνη ήταν -1,2 μονάδες (p=0,017). Μία μείωση 4 μονάδων θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Το ποσοστό ασθενών που κατέληξαν εντός 3 ετών λόγω σχετιζόμενων με τη ΧΑΠ αιτιών ήταν 6,0% για το εικονικό φάρμακο, 6,1% για τη σαλμετερόλη, 6,9% για την προποنيική φλουτικαζόνη και 4,7% για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης.

Ο μέσος αριθμός των μέτρων έως σοβαρών παροξυσμών ανά έτος μειώθηκε σημαντικά με το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με τη θεραπεία σαλμετερόλης, προποنيκής φλουτικαζόνης και εικονικού φαρμάκου (μέσο ποσοστό στην ομάδα του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης 0,85 συγκριτικά με 0,97 στην ομάδα της σαλμετερόλης, 0,93 στην ομάδα της προποنيκής φλουτικαζόνης και 1,13 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Αυτό μεταφράζεται σε μείωση του ποσοστού μέτρων έως σοβαρών παροξυσμών κατά 25% (95% CI: 19% έως 31%, p<0,001) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 12% συγκριτικά με τη σαλμετερόλη (95% CI: 5% έως 19%, p=0,002) και κατά 9% συγκριτικά με την προποنيική φλουτικαζόνη (95% CI: 1% έως 16%, p=0,024). Η σαλμετερόλη και η προποنيική φλουτικαζόνη μείωσαν σημαντικά τα ποσοστά παροξυσμών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά 15% (95% CI: 7% έως 22%, p<0,001) και 18% (95% CI: 11% έως 24%, p<0,001) αντίστοιχα.

Η ποιότητα ζωής ως προς την υγεία, όπως μετρήθηκε με το Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο St George (SGRQ) βελτιώθηκε από όλα τα φαρμακευτικά σχήματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μέση βελτίωση στα τρία χρόνια για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -3,1 μονάδες (95% CI: -4,1 έως -2,1; p<0,001), συγκριτικά με τη σαλμετερόλη ήταν -2,2 μονάδες (p<0,001) και συγκριτικά με την προποنيική φλουτικαζόνη ήταν -1,2 μονάδες (p=0,017). Μία μείωση 4 μονάδων θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Η προβλεπόμενη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας στα 3 έτη που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 12,3% για το εικονικό φάρμακο, 13,3% για τη σαλμετερόλη, 18,3% για την προποنيική φλουτικαζόνη και 19,6% για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (αναλογία κινδύνου για το συνδυασμό έναντι εικονικού φαρμάκου: 1,64, 95% CI: 1,33 έως 2,01, p<0,001). Δεν υπήρξε αύξηση των σχετιζόμενων με την πνευμονία θανάτων: Οι θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας που θεωρήθηκαν ως κυρίως ορεοίλεμονα σε πνευμονία ήταν 7 για το εικονικό φάρμακο, 9 για τη σαλμετερόλη, 13 για την προποنيική φλουτικαζόνη και 8 για το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα καταγμάτων (5,1% εικονικό φάρμακο, 5,1% σαλμετερόλη, 5,4% προποنيική φλουτικαζόνη και 6,3% συνδυασμός προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης. Αναλογία κινδύνου για το συνδυασμό έναντι εικονικού φαρμάκου: 1,22, 95% CI: 0,87 έως 1,72, p=0,248).

Κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6 και 12 μηνών, έχουν δείξει ότι η τακτική χορήγηση συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (500+50) mcg βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και μειώνει την δόση και την χρήση ανακουφιστικής θεραπείας.

Οι δοκιμές SC040043 και SC0100250 ήταν τυχοσιωπημένες, διπλές τυφλές, παράλληλων ομάδων, πανομοιότυπες μελέτες, οι οποίες συνέκριναν τη δράση του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως (δόση που δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ΧΑΠ στην Ευρωπαϊκή Ένωση) με σαλμετερόλη 50 μικρογραμμάρια δις ημερησίως, ως προς την επίση συχνότητα μέτρων/βοσβαρών παροξυσμών σε άτομα με ΧΑΠ που έχουν FEV₁ μικρότερο από 50% της προβλεπόμενης τιμής και ιστορικά παροξυσμών. Μέτρηση/βοσβαροί παροξυσμοί οριόθηκαν ως επιδείνωση συμπτωμάτων που απαιτούσαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα και/ ή αντιβιοτικά ή εισαγωγή του ασθενή σε νοσοκομείο.

Τα αποτελέσματα των δύο δοκιμών έδειξαν ότι η θεραπεία με συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερο ετήσιο ρυθμό μέτρων/βοσβαρών παροξυσμών ΧΑΠ συγκριτικά με την σαλμετερόλη (SC040043: 1,06 και 1,53 ανά άτομο ετησίως, αντίστοιχα, αναλογία συχνότητας 0,70, 95% CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001. SC0100250: 1,10 και 1,59 ανά άτομο ετησίως, αντίστοιχα, αναλογία συχνότητας 0,70, 95% CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001). Τα ευρήματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (χρόνος για τον πρώτο μέτριο/βοσβαρό παροξυσμό, ετήσια συχνότητα παροξυσμών που απαιτούν κορτικοστεροειδή από το στόμα και την προ δόσης πριωνή FEV₁) ήταν σημαντικά υπέρ του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως έναντι της σαλμετερόλης. Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με εξοίρεση την υψηλότερη συχνότητα πνευμονίας και γνωστών τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών (καντιντίαση και δυσφωνία) στην ομάδα του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως συγκριτικά με την σαλμετερόλη. Οι σχετιζόμενες με πνευμονία καταστάσεις αναφέρθηκαν σε 55 (7%) άτομα για την ομάδα του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως και σε 25 (3%) από την ομάδα της σαλμετερόλης. Τα αυξημένα ποσοστά αναφορών πνευμονίας με το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως φαίνεται να είναι παρόμοιου μεγέθους με την συχνότητα που αναφέρθηκε μετά από θεραπεία με συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως στην TORCH.

Κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6 και 12 μηνών, έχουν δείξει ότι η τακτική χορήγηση συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (500+50) mcg βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και μειώνει την δόση και την χρήση ανακουφιστικής θεραπείας.

Οι δοκιμές SC040043 και SC0100250 ήταν τυχοσιωπημένες, διπλές τυφλές, παράλληλων ομάδων, πανομοιότυπες μελέτες, οι οποίες συνέκριναν τη δράση του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως (δόση που δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ΧΑΠ στην Ευρωπαϊκή Ένωση) με σαλμετερόλη 50 μικρογραμμάρια δις ημερησίως, ως προς την επίση συχνότητα μέτρων/βοσβαρών παροξυσμών σε άτομα με ΧΑΠ που έχουν FEV₁ μικρότερο από 50% της προβλεπόμενης τιμής και ιστορικά παροξυσμών. Μέτρηση/βοσβαροί παροξυσμοί οριόθηκαν ως επιδείνωση συμπτωμάτων που απαιτούσαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα και/ ή αντιβιοτικά ή εισαγωγή του ασθενή σε νοσοκομείο.

Οι μελέτες είχαν μία περίοδο εισαγωγής 4 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας όλα τα άτομα έλαβαν φανερά συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg για να τυποποιηθεί η φαρμακοθεραπεία της ΧΑΠ και να σταθεροποιηθεί η νόσος πριν την τυχοσιωπηση στην τυφλή αγωγή της μελέτης για 52 εβδομάδες. Τα άτομα τυχοσιωπήθηκαν 1:1 σε συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg (συνολικός ITT n=776) ή σαλμετερόλη (συνολικό ITT n=778). Πριν την περίοδο εισαγωγής, τα άτομα διέκοψαν προηγούμενες θεραπείες για ΧΑΠ εκτός από βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης (β₂ διεγέρτες και αντιχολινεργικά), συνδυασμών ινπαιρόπιου/σαλβουταμόλης, β₂ διεγερτών από το στόμα και οκσεαζομάτων θεοφυλλίνης, δεν επιτράπηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Κορτικοστεροειδή από το στόμα και αντιβιοτικά επιτράπηκαν για την αντιμετώπιση παροξυσμών της ΧΑΠ με ειδικές οδηγίες για τη χρήση. Τα άτομα χρησιμοποιούσαν σαλβουταμολή σε κατ' επίκληση βάση κατά τη διάρκεια των μελετών.

Τα αποτελέσματα και των δύο δοκιμών έδειξαν ότι η θεραπεία με συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερο ετήσιο ρυθμό μέτρων/βοσβαρών παροξυσμών ΧΑΠ συγκριτικά με την σαλμετερόλη (SC040043: 1,06 και 1,53 ανά άτομο ετησίως, αντίστοιχα, αναλογία συχνότητας 0,70, 95% CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001. SC0100250: 1,10 και 1,59 ανά άτομο ετησίως, αντίστοιχα, αναλογία συχνότητας 0,70, 95% CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001). Τα ευρήματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (χρόνος για τον πρώτο μέτριο/βοσβαρό παροξυσμό, ετήσια συχνότητα παροξυσμών που απαιτούν κορτικοστεροειδή από το στόμα και την προ δόσης πριωνή FEV₁) ήταν σημαντικά υπέρ του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως έναντι της σαλμετερόλης. Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με εξοίρεση την υψηλότερη συχνότητα πνευμονίας και γνωστών τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών (καντιντίαση και δυσφωνία) στην ομάδα του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως συγκριτικά με την σαλμετερόλη. Οι σχετιζόμενες με πνευμονία καταστάσεις αναφέρθηκαν σε 55 (7%) άτομα για την ομάδα του συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως και σε 25 (3%) από την ομάδα της σαλμετερόλης. Τα αυξημένα ποσοστά αναφορών πνευμονίας με το συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως φαίνεται να είναι παρόμοιου μεγέθους με την συχνότητα που αναφέρθηκε μετά από θεραπεία με συνδυασμό προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (250+50) mcg δις ημερησίως στην TORCH.

Κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6 και 12 μηνών, έχουν δείξει ότι η τακτική χορήγηση συνδυασμού προποنيκής φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης (500+50) mcg βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και μειώνει την δόση και την χρήση ανακουφιστικής θεραπείας.

Άσθμα

Μελέτη SMART (Salmeteral Multi-center Asthma Research Trial)

Η μελέτη SMART ήταν μία μελέτη 28 εβδομάδων στην ΗΠΑ που αξιολόγησε την ασφάλεια της σαλμετερόλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προοδής στη συντήρησης θεραπεία σε ενήλικες και εφήβους. Παρότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του

συνδυασμένο αριθμό θανάτων που σχετίζονται με το αναπνευστικό και των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων που σχετίζονται με την αναπνευστικό, η μελέτη έδειξε σημαντική αύξηση των θανάτων που σχετίζονται με το άσθμα σε ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη (13 θάνατοι από 13.176 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σαλμετερόλη έναντι 3 θανάτων από 13.179 ασθενείς με εικονικό φάρμακο). Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την επίδραση της ταυτόχρονης χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και μόνο το 47% των ασθενών ανέφερε χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη της μελέτης.

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στο άσθμα του συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης έναντι μόνο προπρονικής φλουτακαζόνης

Δύο πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων διεξήχθησαν για να συγκριθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης έναντι μόνο της προπρονικής φλουτακαζόνης, μία σε ενήλικες και εφήβους (μελέτη AUSTRI) και η άλλη σε παιδιά ηλικίας 4-11 ετών (μελέτη VESTRI). Και στις δύο μελέτες, οι συμμετέχοντες είχαν μέτριο έως σοβαρό επίμονο άσθμα με ιστορικό νοσηλείας λόγω άσθματος ή κρίση άσθματος το προηγούμενο έτος. Ο πρωταρχικός στόχος κάθε μελέτης ήταν να καθοριστεί εάν η προσθήκη LABA στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (προπρονική φλουτακαζόνη-σαλμετερόλη) ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (προπρονική φλουτακαζόνη) μόνο, όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ασθματικών συμβαμάτων (νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα, ενδοτραχειακή διασωλήνωση και θάνατος). Ένας δευτερεύων στόχος αποτελεσματικότητας αυτών των μελετών ήταν να εκτιμηθεί κατά πόσο ο συνδυασμός (ICS/LABA [προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλη]) ήταν ανώτερος από τη θεραπεία με ICS (προπρονική φλουτακαζόνη) μόνο, όσον αφορά στην σοβαρή ασθματική κρίση (που ορίζεται ως επίδειξη του άσθματος που απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες ή νοσηλεία στο νοσοκομείο ή επίσκεψη στο τμήμα επείγοντων περιστατικών λόγω άσθματος που απαιτούσε συστηματικά κορτικοστεροειδή).

Συνολικά 11.679 και 6.208 άτομα τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία στις μελέτες AUSTRI και VESTRI, αντίστοιχα. Όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας, επιτεύχθηκε η μη κατωτέρατητα και στις δύο μελέτες (βλέπε Πίνακα παρακάτω).

Σοβαρά συμβαματα σχετιζόμενα με το άσθμα στις κλινικές μελέτες AUSTRI και VESTRI διάρκειας 26-εβδομάδων

	AUSTRI		VESTRI	
	Προπρονική Φλουτακαζόνη-Σαλμετερόλη (n = 5.834)	Προπρονική Φλουτακαζόνη μόνο (n = 5.845)	Προπρονική Φλουτακαζόνη-Σαλμετερόλη (n = 3.107)	Προπρονική Φλουτακαζόνη μόνο (n = 3.101)
Σύνθετο καταληκτικό σημείο (Νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα, ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή θάνατος)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Προπρονική Φλουτακαζόνη-Σαλμετερόλη/Προπρονική Φλουτακαζόνη μόνο Αναλογία κινδύνου (95% CI)	1,029 (0,638-1,662)[†]		1,285 (0,726-2,272)[†]	
Θάνατος	0	0	0	0
Νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα	34	33	27	21
Ενδοτραχειακή διασωλήνωση	0	2	0	0

[†] Εάν η προκύπτουσα ανώτερη εκτίμηση 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο ήταν μικρότερη από 2,0, τότε το συμπέρασμα ήταν μη κατεριότητα.

[‡] Εάν η προκύπτουσα ανώτερη εκτίμηση 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο ήταν μικρότερη από 2,675, τότε το συμπέρασμα ήταν μη κατεριότητα.

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου μέχρι την πρώτη κρίση άσθματος για το συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης σε σχέση με την προπρονική φλουτακαζόνη και στις δύο μελέτες, ωστόσο μόνο η AUSTRI έδειξε στατιστική σημαντικότητα:

	AUSTRI		VESTRI	
	Προπρονική Φλουτακαζόνη-Σαλμετερόλη (n = 5.834)	Προπρονική Φλουτακαζόνη μόνο (n = 5.845)	Προπρονική Φλουτακαζόνη-Σαλμετερόλη (n = 3.107)	Προπρονική Φλουτακαζόνη μόνο (n = 3.101)
Αριθμός ατόμων με ασθματική κρίση	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Προπρονική Φλουτακαζόνη-Σαλμετερόλη/Προπρονική Φλουτακαζόνη μόνο Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη SAM101667, σε 158 παιδιά ηλικίας 6 έως 16 ετών που συμπτωμάτιο άσθμα, ο συνδυασμός προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης είναι εξίσου αποτελεσματικός με το διπλάσιο της δόσης της προπρονικής φλουτακαζόνης αναφορικά με τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της πνευμονικής λειτουργίας. Αυτή η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για τη διερεύνηση της επίδρασης στους παροξυσμούς.

Σε μία μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σε παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών [n=257] που αντιμετωπίστηκαν είτε με συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης (100+50) mcg είτε με σαλμετερόλη 50 mcg + προπρονική φλουτακαζόνη 100 mcg δύο φορές την ημέρα, και τα δύο σκελή θεραπείας εμφάνισαν 14% αύξηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής καθώς επίσης και βελτιώσεις της βαθμολογίας συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμάκου διάσωσης (σαλβουταμόλη). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 σκελών θεραπειών. Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τις παραμέτρους ασφάλειας μεταξύ των 2 σκελών θεραπειών.

Ο κύριος στόχος μίας δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών [n=203] με εμφάνον άσθμα τυχαιοποιημένα σε μία μελέτη παράλληλων ομάδων και τα οποία ήταν συμπτωμάτιο υπό εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ήταν η ασφάλεια. Τα παιδιά έλαβαν είτε συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης (100+50) mcg είτε προπρονική φλουτακαζόνη (100 mcg) μόνο δύο φορές την ημέρα. Δύο παιδιά που έλαβαν συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης και 5 παιδιά που έλαβαν προπρονική φλουτακαζόνη απουσίθηκαν λόγω επίδειξης του άσθματος. Μετά από 12 εβδομάδες κανένα παιδί και από τα δύο σκελή θεραπείας δεν είχε μη φυσιολογικά χαμηλή 24-ωρη απέκκριση κορτιζόλης στα ούρα. Δεν υπήρχαν λοιπές διαφορές ως προς το προφίλ ασφάλειας μεταξύ των σκελών θεραπειών.

Φάρμακα που περιέχουν προπρονική φλουτακαζόνη στο άσθμα κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης

Μια επιδημιολογική αναδρομική μελέτη παρατήρησης κοόρτης που χρησιμοποίησε ηλεκτρονικά αρχεία υγείας από το Ηνωμένο Βασίλειο διεξήχθη για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης Μείζονων Συγγενών Δυσπλασιών (ΜΣΔ) μετά την έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε εισπνεόμενη προπρονική φλουτακαζόνη μόνο και σε συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης συγκριτικά με εισπνεύμενα κορτικοστεροειδή που δεν περιείχαν προπρονική φλουτακαζόνη. Δεν υπήρχε εικονικό φάρμακο σε αυτή τη μελέτη.

Εντός της ομάδας των 5.362 ασθματικών που έλαβαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, διαγνώστηκαν 131 ΜΣΔ. Από τους 1612 (30%) που εκτέθηκαν σε προπρονική φλουτακαζόνη ή σε συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης διαγνώστηκαν 42 ΜΣΔ. Η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας για ΜΣΔ που διαγνώστηκαν κατά το 1^ο έτος ήταν 1,1 [95% CI: 0,5 - 2,3] για γυναικές με μέτριο άσθμα που είχαν εκτεθεί σε προπρονική φλουτακαζόνη έναντι αυτών που δεν εκτέθηκαν σε προπρονική φλουτακαζόνη και 1,2 [95% CI: 0,7 - 2,0] για γυναικές με σημαντικό έως σοβαρό άσθμα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ΜΣΔ μετά την έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε προπρονική φλουτακαζόνη μόνο έναντι του συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης. Οι απόλυτοι κίνδυνοι για ΜΣΔ σε όλα τα στάδια της βαρύτητας του άσθματος κυμαίνονται από 2,0 έως 2,9 ανά 100 κυήσεις που εκτέθηκαν σε προπρονική φλουτακαζόνη και είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από μελέτη 15.840 κυήσεων που δεν είχαν εκτεθεί σε θεραπεία άσθματος στην Ερευνητική Βάση Δεδομένων Γενικής Ιατρικής (2,8 περιπτώσεις ΜΣΔ ανά 100 κυήσεις).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από φαρμακοκινητικής άποψης κάθε στατικό μπορεί να εξετασθεί ξεχωριστά.

Σαλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη δρα τοπικά στους πνεύμονες και επομένως οι στάθμες της στο πλάσμα δεν είναι ενδεικτικές της θεραπευτικής της δράσης. Επιπλέον τα υπάρχοντα στοιχεία φαρμακοκινητικής της σαλμετερόλης είναι περιορισμένα λόγω των τεχνικών δυσκολιών προσδιορισμού της στο πλάσμα εξ αιτίας των χαμηλών συγκεντρώσεων της που επιτυγχάνονται στο πλάσμα μετά από εισπνοές σε θεραπευτικές δόσεις (περίπου 200 microgram/ml ή

λιγότερο).

Προπρονική φλουτακαζόνη:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης της εισπνεόμενης προπρονικής φλουτακαζόνης σε υγιή άτομα ποικίλει μεταξύ περίπου 5 - 11% της αναγραφόμενης δόσης ανάλογα με τη συσκευή εισπνοών που χρησιμοποιείται. Σε ασθενείς με άσθμα η ΧΑΠ έχει παρατηρηθεί μικρότερος βαθμός συστηματικής έκθεσης σε εισπνεόμενη προπρονική φλουτακαζόνη.

Η συστηματική απορρόφηση λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω των πνευμόνων και είναι αρχικά ταχεία και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το υπόλοιπο της εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταπίπεται αλλά συνεισφέρει ελάχιστα στη συστηματική έκθεση λόγω χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και προ συστηματικού μεταβολισμού με αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από του στόματος μικρότερα από 1%. Υπάρχει γραμμική αύξηση στη συστηματική έκθεση με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης.

Η κατανομή της προπρονικής φλουτακαζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κθάραση πλάσματος (1.150 ml/min), μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300 L) και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8 ώρες.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 91%.

Η προπρονική φλουτακαζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η κύρια οδός αποβολής είναι ο μεταβολισμός σε έναν αδρανή μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος από το ενζυμικό σύστημα CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Άλλοι μη τυταποποιημένοι μεταβολίτες βρέθηκαν επίσης στα κόπρανα.

Η νεφρική κθάραση της προπρονικής φλουτακαζόνης είναι αμελητέα. Λιγότερο από 5% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες. Το κύριο μέρος της δόσης εκκρίνεται με τα κόπρανα ως μεταβολίτες και αμετάβλητο φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 9 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με διαφορετικές συσκευές (Diskus, inhaler καθορισμένων δόσεων), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 350 ασθενείς με άσθμα ηλικίας 4 έως 77 ετών (174 ασθενείς ηλικίας 4 έως 11 ετών) παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στην προπρονική φλουτακαζόνη μετά από θεραπεία με συνδυασμό προπρονικής φλουτακαζόνης και σαλμετερόλης (100+50) mcg σε σύγκριση με μόνο προπρονική φλουτακαζόνη 100 mcg.

Γεωμετρική Μέση Αναλογία [90% CI] για τη Σύγκριση Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης (100+50) mcg σε σύγκριση με μόνο προπρονική φλουτακαζόνη 100 mcg σε Παιδιατρικούς Πληθυσμούς και Πληθυσμούς Εφήβων/Ενηλίκων	Πληθυσμός	AUC	C _{max}
Θεραπεία (Θεραπεία υπό δοκιμή έναντι θεραπειών ελέγχου)			
<i>Συνδυασμός προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης 50/100 mcg</i>	<i>Παιδιά (4 έως 11 ετών)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Μόνο προπρονική φλουτακαζόνη 100 mcg</i>			
<i>Συνδυασμός προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης 50/100 mcg</i>	<i>Εφήβων/Ενηλίκες (≥ 12 ετών)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>
<i>Μόνο προπρονική φλουτακαζόνη 100 mcg</i>			

Η επίδραση της θεραπείας διάρκειας 21 ημερών με Συσκευή εναυωρίματος για εισπνοή υπό πίεση Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης 25/50 μικρογραμμάρια (2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα με ή χωρίς αεροθάλαμο) ή με Συσκευή κόνεως για εισπνοή σε δόσεις Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης 50/100 μικρογραμμάρια (1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα) αξιολογήθηκε σε 31 παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών με ήπιο άσθμα. Η συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη ήταν παρόμοια για τη Συσκευή εναυωρίματος για εισπνοή υπό πίεση Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης, τη Συσκευή εναυωρίματος για εισπνοή υπό πίεση Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης με αεροθάλαμο και τη Συσκευή κόνεως για εισπνοή σε δόσεις Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης (126 pg hr/mL [95% CI: 70, 225], 103 pg hr/mL [95% CI: 54, 200] και 110 pg hr/mL [95% CI: 55, 219], αντίστοιχα). Η συστηματική έκθεση στην προπρονική φλουτακαζόνη ήταν παρόμοια για τη Συσκευή εναυωρίματος για εισπνοή υπό πίεση Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης με αεροθάλαμο (107 pg hr/mL [95% CI: 45,7, 252,2]) και τη Συσκευή κόνεως για εισπνοή σε δόσεις Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης (138 pg hr/mL [95% CI: 69,3, 273,2]), αλλά χαμηλότερη για τη Συσκευή εναυωρίματος για εισπνοή υπό πίεση Συνδυασμού προπρονικής φλουτακαζόνης-σαλμετερόλης (24 pg hr/mL [95% CI: 9,6, 60,2]).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μόνα ζητήματα ασφάλειας για ανθρώπινη χρήση τα οποία απορρέουν από μελέτες σε ζώα με ξεχωριστή χορήγηση σαλμετερόλης και προπρονικής φλουτακαζόνης, ήταν επιδράσεις που συνδέονται με μείωση της λειτουργίας των φαρμακολογικών δράσεων.

Σε μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα, τα γλυκοκορτικοστεροειδή κατέδειξαν ότι προκαλούν διαμαρτίες της διάπλωσης (υπερβίωσηστια, διαμαρτίες της σκελετικής διάπλασης). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των πειραμάτων στα ζώα δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον άνθρωπο, στις συστημαμένες δόσεις. Μελέτες σε ζώα με σαλμετερόλη κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα μόνο σε υψηλά επίπεδα έκθεσης. Μετά από συγκορήρηση, βρέθηκε αυξημένη συχνότητα μετατόπισης της ομφαλικής αρτηρίας και ατελής οστεοποίηση του ινακού οστού, σε αρουραίους, σε δόσεις που σχετίζονται με γνωστές διαμαρτίες της διάπλωσης που προκαλούνται από τα γλυκοκορτικοστεροειδή. Ούτε η ζυωφοική σαλμετερόλη ούτε η προπρονική φλουτακαζόνη έχουν δείξει πιθανότητες γενετικής τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόμων

Λακτόζη μονοϋδρική.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και στατιστικά του περιεκτί

Κόνις για εισπνοή σε ταινίες μιας δόσης. Κάθε ταινία φέρει δύο κυθία. Κάθε φάρμακο (προπρονική φλουτακαζόνη και σαλμετερόλη) συσκευάζεται χωριστά σε ένα από τα δύο κυθία της ταινίας μιας δόσης.

Συσκευασία των 60 δόσεων.

Κουτί που περιέχει 1 πλαστική εισπνευστική συσκευή Erlenhaler με 60 ταινίες alu-alu μιας δόσης (κάθε ταινία φέρει δύο κυθία).

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.

Για την εξασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, πρέπει ο γιατρός ή άλλο υγειονομικό προσωπικό να δείχνουν στον ασθενή πώς να χρησιμοποιήσει την εισπνευστική συσκευή.

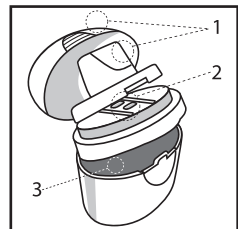
Τα ακόλουθα αποτελούν οδηγίες προς τον ασθενή για την σωστή εισπνοή των δύο φαρμάκων που περιέχονται στα δύο κυάθια που φέρουν οι ταινίες μιας δόσης που είναι αποθηκευμένες στη συσκευή Elrenhaler®.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Το Elrenhaler® είναι μια συσκευή για την ταυτόχρονη λήψη δύο φαρμάκων, σε μορφή σκόνης, για εισπνοή σε δόσεις.

Κάθε φάρμακο είναι συσκευασμένο χωριστά από το άλλο σε ένα από τα δύο κυάθια που φέρει η ειδικά σχεδιασμένη ταινία μιας δόσης.

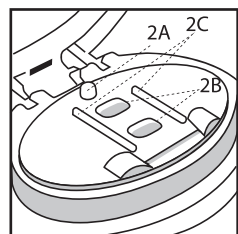
Κάθε ταινία περιέχει μια δόση του συνδυασμού των δύο φαρμάκων.



Η συσκευή Elrenhaler® αποτελείται από 3 μέρη:

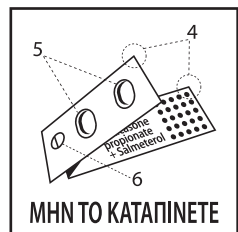
- Το στόμιο με το κάλυμμά του (1).
- Την επιφάνεια τοποθέτησης της ταινίας μιας δόσης (2).
- Το χώρο αποθήκευσης των ταινιών μιας δόσης (3).

Τα τρία μέρη συνδέονται μεταξύ τους και ανοίγουν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο.



Η επιφάνεια τοποθέτησης της ταινίας μιας δόσης διαθέτει:

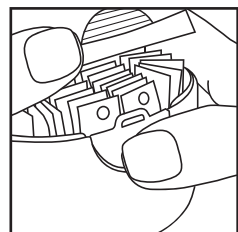
- Μια προεξοχή πρόσδεσης (2A) της ταινίας μιας δόσης.
- Δύο κολυττές υποδοχής (2B).
- Δύο οδηγούς (2C) οι οποίοι συγκρατούν την ταινία μιας δόσης στη σωστή θέση επάνω στην επιφάνεια τοποθέτησης.



Η ταινία μιας δόσης που φέρει τα δύο φάρμακα αποτελείται από:

- Δύο φύλλα αλουμινίου (4).
- Δύο κυάθια (5), καθένα από τα οποία περιέχει ένα από τα φάρμακα του συνδυασμού.
- Μια οπή (6).

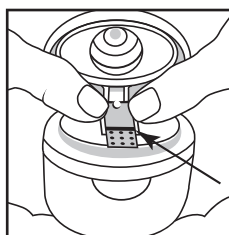
ΜΗΝ ΤΟ ΚΑΤΑΠΙΝΕΤΕ



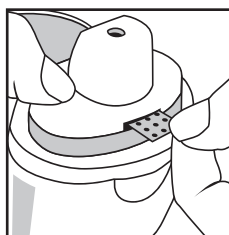
ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ

A. Ετοιμασία της συσκευής

Ανοίξτε το χώρο αποθήκευσης πιέζοντας όπως στο σχήμα, πάρτε μια ταινία μιας δόσης και κλείστε τον πάλι.

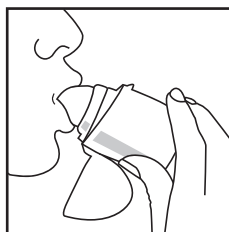


Ανασηκώστε πλήρως το κάλυμμα του στομίου πιέζοντας ελαφρά τη διαγραμμισμένη περιοχή. Ξεκουμπώστε και σπρώξτε προς τα πίσω το στόμιο ώστε να αποκαλυφθεί η επιφάνεια τοποθέτησης της ταινίας μιας δόσης. Κρατήστε την ταινία μιας δόσης με τη γυαλιστερή της επιφάνεια προς τα πάνω, έτσι ώστε να βλέπετε την μπλε γραμμή όπως δείχνει το βέλος στο σχήμα. Η πλευρά που αναγράφει τα στοιχεία του φαρμάκου θα πρέπει να βρίσκεται προς τα κάτω. Βάλτε την οπή της ταινίας στην προεξοχή πρόσδεσης της επιφάνειας τοποθέτησης και πιέζοντας ελαφρά, βεβαιωθείτε ότι η ταινία έχει στερεωθεί καλά στην προεξοχή. Τα δύο κυάθια της ταινίας θα εφαρμόσουν στις κολυττές υποδοχής της επιφάνειας τοποθέτησης και οι οδηγοί θα κατευθύνουν την ταινία στη σωστή θέση.



Κλείστε το στόμιο και τραβήξτε οριζόντια το ανάγλυφο άκρο της ταινίας που προεξέχει μέχρι να αποκολληθεί. Η δόση είναι τώρα έτοιμη να εισπνευστεί.

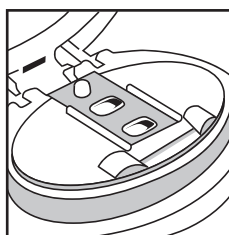
B. Εισπνοή της δόσης



Κρατείστε τη συσκευή μακριά από το στόμα σας. Εκπνεύστε πλήρως. Προσέξτε να μην εκπνεύσετε στο στόμιο της συσκευής. Φέρετε το Elrenhaler® στο στόμα σας και τοποθετείστε τα χείλη σας σφιχτά γύρω από το στόμιο.

Εισπνεύστε αργά και βαθιά από το στόμα (και όχι από τη μύτη) μέχρι να γεμίσουν οι πνευμόνες σας.

Κρατήστε την αναπνοή σας για περίπου 5 δευτερόλεπτα ή όσο περισσότερο χρόνο μπορείτε με άνεση και ταυτόχρονα απομακρύνετε τη συσκευή από το στόμα σας. Εκπνεύστε και συνεχίστε να αναπνέετε κανονικά.



Ξεκουμπώστε το στόμιο. Θα επιβεβαιώσετε ότι έχετε εισπνεύσει όλη τη σκόνη όταν τα κυάθια της ταινίας είναι άδεια. Αφαιρέστε την άδεια ταινία και προχωρήστε στο στάδιο Γ.

Γ. Καθαρισμός της συσκευής

Μετά από κάθε χρήση σκουπίστε το στόμιο και την επιφάνεια τοποθέτησης της ταινίας με στεγνό ύφασμα ή στεγνό χαρτομάντηλο. Μην χρησιμοποιείτε νερό για τον καθαρισμό της συσκευής. Κλείστε το στόμιο και τοποθετείστε το κάλυμμα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑ ELREN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ, Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9. **ΚΥΠΡΟΣ** Κ. ΤΣΙΣΙΟΣ & ΣΙΑ ΛΤΔ, Τ.Θ. 56495, ΛΕΜΕΣΟΣ. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑ** Rolenium® κόνις για εισπνοή σε δόσεις (100+50) mcg: 101877/28-11-2014, Rolenium® κόνις για εισπνοή σε δόσεις (250+50) mcg: 25842/14/16-9-2015, Rolenium® κόνις για εισπνοή σε δόσεις (500+50) mcg: 25843/14/16-9-2015 **ΚΥΠΡΟΣ** Rolenium® κόνις για εισπνοή σε δόσεις (100+50) mcg: 21399, Rolenium® κόνις για εισπνοή

σε δόσεις (250+50) mcg: 20861, Rolenium® κόνις για εισπνοή σε δόσεις (500+50) mcg: 20862 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Ελλάδα: (250+50) mcg, (500+50) mcg: 16-9-2015 (Ανανέωση) (100+50) mcg: 28-11-2014 (Αρχική έγκριση) Κύπρος: (250+50) mcg, (500+50) mcg: 17-1-2011 (100+50) mcg: 6-6-2012 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 5.11.2018