

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma/u jednoj dozi, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom
Flonseno, 25 mikrograma/125 mikrograma/u jednoj dozi dozi, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom
Flonseno, 25 mikrograma/250 mikrograma/u jednoj dozi, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom

INN: salmeterol/flutikazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma/u jednoj dozi

Jedna odmjerena doza sadrži 25 mikrograma salmeterola u obliku salmeterol ksinafoata i 50 mikrograma flutikazon propionata. Ovo je ekvivalentno oslobođenoj dozi (iz raspršivača) od 23 mikrograma salmeterola i 46 mikrograma flutikazon propionata.

Flonseno, 25 mikrograma/125 mikrograma/u jednoj dozi

Jedna odmjerena doza sadrži 25 mikrograma salmeterola u obliku salmeterol ksinafoata i 125 mikrograma flutikazon propionata. Ovo je ekvivalentno oslobođenoj dozi (iz raspršivača) od 23 mikrograma salmeterola i 115 mikrograma flutikazon propionata.

Flonseno, 25 mikrograma/250 mikrograma/u jednoj dozi

Jedna odmjerena doza sadrži 25 mikrograma salmeterola u obliku salmeterol ksinafoata i 250 mikrograma flutikazon propionata. Ovo je ekvivalentno oslobođenoj dozi (iz raspršivača) od 23 mikrograma salmeterola i 230 mikrograma flutikazon propionata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za inhalaciju pod pritiskom.

Kontejner pod pritiskom sadrži bijelu, homogenu suspenziju.

Kontejner pod pritiskom je postavljen u plastični raspršivač sa nastavkom za usta koji je zatvoren poklopcem lila (Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma/u jednoj dozi), ružičaste (Flonseno, 25 mikrograma/125 mikrograma/u jednoj dozi) ili ljubičaste (Flonseno, 25 mikrograma/250 mikrograma/u jednoj dozi) boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Flonseno je indikovano za primjenu u redovnoj terapiji astme, u slučaju kada je opravdana primjena kombinacije lijekova (dugodjelujući β_2 agonisti i inhalacioni kortikosteroid) kod:

- pacijenata kod kojih nije ostvarena adekvatna kontrola simptoma primjenom inhalacionih kortikosteroida i primjenom kratkodjelujućih inhalacionih β_2 agonista „po potrebi”

ili

- pacijenata kod kojih je već postignuta adekvatna kontrola simptoma primjenom inhalacionih kortikosteroida i dugodjelujućih β_2 agonista.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Način primjene: Inhalaciona upotreba.

Pacijenti treba da budu svesni da se lijek Flonseno mora koristiti svakodnevno za optimalnu korist, čak i u slučaju asimptomatskog oboljenja.

Potrebno je da ljekar redovno kontroliše stanje pacijenta kako bi jačina lijeka Flonseno koja se primjenjuje bila optimalna i kako bi se mijenjala isključivo u skladu sa savjetom ljekara. **Potrebno je podesiti dozu lijeka na najmanju dozu kojom se održava efikasna kontrola simptoma. Po uspostavljanju kontrole simptoma primjenom najmanje terapijske doze, odnosno najmanje jačine kombinacije date dva puta dnevno, naredni terapijski korak mogao bi da uključi ispitivanje primjene inhalacionog kortikosteroida kao monoterapije.** Alternativno, kod pacijenata kod kojih je potrebna primjena dugodjelujućih β_2 agonista, lijek Flonseno može se primjeniti jednom dnevno, ukoliko će navedena terapija, u skladu sa mišljenjem ljekara koji propisuje lijek, biti odgovarajuća za održavanje kontrole bolesti. U slučaju primjene lijeka jednom dnevno, kod pacijenata sa pojavom simptoma oboljenja u toku noći (u anamnezi), dozu lijeka treba primjeniti uveče, dok u slučaju pojave simptoma oboljenja uglavnom u toku dana (u anamnezi), dozu lijeka treba primjeniti ujutru.

Pacijentima je potrebno primjeniti lijek Flonseno u jačini koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazon propionata koja odgovara težini oboljenja. Napomena: lijek Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma nije prikladan za odrasle i djecu sa teškom astmom. Ukoliko individualne potrebe pacijenata zahtjevaju primjenu lijeka u dozi koja je izvan preporučenog opsega doza, savjetuje se propisivanje odgovarajućih doza β_2 agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 godina i stariji:

- Dvije inhalacije od 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazon propionata dva puta dnevno, ili
- dvije inhalacije od 25 mikrograma salmeterola i 125 mikrograma flutikazon propionata dva puta dnevno, ili
- dvije inhalacije od 25 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazon propionata dva puta dnevno.

Kratkoročna primjena salmeterol/flutikazona može se razmotriti kao početna terapija održavanja kod odraslih osoba i adolescenata sa umjerenim oblikom perzistirajuće astme (definisano kao pacijenti sa dnevnim simptomima, dnevnom upotrebom simptomatske terapije i ograničenjem protoka vazduha umjerenog do teškog oblika) kod kojih je neophodno brzo uspostavljanje kontrole simptoma astme. U navedenim slučajevima, preporučena inicijalna doza je dvije inhalacije od 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazon propionata primjenjena dva puta dnevno. Nakon uspostavljanja kontrole astme, potrebno je procijeniti primjenjenu terapiju i razmotriti mogućnost primjene samo inhalacionog kortikosteroida kao monoterapije kod pacijenata. Važno je redovno kontrolisanje pacijenata za vrijeme promjene terapije.

Nije pokazana jasna korist nakon poređenja primjene flutikazon propionata, kao monoterapije inhalacionim putem u inicijalnoj terapiji održavanja u slučaju kada nedostaju jedan ili dva kriterijuma težine oboljenja. Generalno, inhalacioni kortikosteroidi, ostaju prva terapijska linija kod najvećeg broja pacijenata. Lijek Flonseno nije namjenjen za inicijalno liječenje blagog oblika astme.

Lijek Flonseno u dozi od 25 mikrograma/50 mikrograma nije prikladan za odrasle i djecu sa teškom astmom; preporučuje se da se uspostavi odgovarajuća doza inhalacionog kortikosteroida prije nego što se bilo koja fiksna kombinacija može primjeniti kod pacijenata sa teškom astmom.

Pedijatrijska populacija

Djeca uzrasta od 4 godine i starija:

- Dvije inhalacije od 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazon propionata dva puta dnevno.

Maksimalna dozvoljena doza flutikazon propionata primjenjena preko lijeka Flonseno kod djece je 100 mikrograma dva puta dnevno.

Bezbjednost i efikasnost lijeka Flonseno kod djece mlađe od 4 godine nisu utvrđene (pogledati dio 5.1).

Djeca mlađa od 12 godina mogu imati poteškoća sa sinhronizacijom oslobađanja doze i disanjem. Preporučuje se upotreba lijeka Flonseno sa komorom pacijentima koji imaju ili mogu imati poteškoće u koordinaciji inhalacije sa otpuštanjem doze lijeka. Nedavna klinička studija je pokazala da su pedijatrijski pacijenti koji su koristili komoru postigli ekspoziciju sličnu onoj kod odraslih koji ne koriste komoru i pedijatrijskih pacijenata koji koriste Diskus, potvrđujući da komora kompenzuje lošu tehniku inhalatora (pogledati dio 5.2). Sa lijekom Flonseno treba koristiti samo AeroChamber Plus® komoru. Pacijente treba uputiti na pravilnu upotrebu i njegu svog inhalatora i komore i provjeriti njihovu tehniku kako bi se osigurala optimalna doza inhaliranog lijeka u pluća. Pacijenti treba da nastave da koriste AeroChamber

Plus® komoru jer prelazak sa jedne komore na drugu može dovesti do promjena u dozi koja se inhalira u pluća (videti odeljak 4.4).

Retracija najmanje efektivne doze mora uvijek pratiti uvođenje ili promjenu inhalera.

Posebne grupe pacijenata

Nema potrebe za podešavanjem doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Flonseno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Uputstvo za upotrebu

Pacijente treba uputiti kako ispravno da koriste inhaler (pogledati Uputstvo za pacijenta).

Tokom inhalacije, pacijent bi trebalo da sjedi ili stoji. Inhaler je dizajniran za korišćenje u vertikalnom položaju.

Testiranje inhalera:

Prije prve upotrebe inhalera treba ukloniti zaštitni poklopac sa nastavka za usta, laganim pritiskom na stranama poklopca, držeći inhaler između prstiju i palca sa palcem na osnovi, ispod nastavka za usta. Da bi se uvjerio da inhaler radi, pacijent treba da ga dobro protrese, usmjeri nastavak za usta dalje od njih i snažno pritisne kontejner da bi pustio dozu u vazduh. Ove korake, pacijent treba da ponovi drugi put, protrese inhaler prije nego što ispusti drugi put u vazduh. Ukupan broj potisaka koji se oslobađaju u vazduh, prije upotrebe inhalera, treba da bude dva.

Ukoliko inhaler nije korišćen nedelju dana ili više, ili se inhaler veoma ohladi (ispod 0°C), poklopac sa nastavka za usta treba ukloniti, pacijent treba dobro da protrese inhaler i da ispusti dva potiska u vazduh.

Korišćenje inhalera:

1. Pacijenti treba da skinu poklopac sa nastavka za usta, laganim pritiskom na strane poklopca.
2. Pacijenti treba da provjere unutrašnjost i spoljašnjost inhalera da bi bili sigurni da je nastavak čist, i bez prisustva stranih tijela.
3. Pacijenti treba dobro da protresu inhaler prije upotrebe, kako bi se svi ostaci odstranili, i sadržaj inhalera homogenizovao.
4. Pacijenti treba da drže inhaler uspravno između prstiju, sa palcem na osnovi ispod nastavka za usta.
5. Pacijenti treba da izdahnu koliko god mogu, a zatim da postave nastavak za usta u usta, između zuba i obuhvate nastavak usnama. Pacijente treba uputiti da ne smiju da zagrizu nastavak za usta.
6. Čim počnu da udišu kroz usta, pacijenti treba da pritisnu nadole vrh inhalera kako bi oslobodili dozu lijeka Flonseno, istovremeno udišući ravnomjerno i duboko.
7. Zadržavajući dah, pacijenti treba da izvade inhaler iz usta i uklone prst sa vrha inhalera. Dah treba da zadrže, koliko dugo mogu da izdrže.
8. Za uzimanje druge doze, pacijenti moraju da drže inhaler uspravno i sačekaju otprilike pola minuta, a zatim ponove sve postupke od tačke 3. do 7.
9. Nakon primjene, pacijenti treba da vrate poklopac na nastavak za usta, u pravilan položaj, i čvrsto gurnu na mjesto. To ne zahtjeva dodatnu silu, poklopac mora „kliknuti“ kad se vrati u odgovarajući položaj.

VAŽNO

Pacijenti ne treba da žure tokom izvođenja koraka pod tačkama 5. 6. i 7. Važno je da pacijenti počnu disanje što je sporije moguće neposredno prije primjene inhalera. Prvih nekoliko puta pacijenti mogu da vježbaju ispred ogledala. Ako vide „maglu“ kako izlazi iz vrha inhalera ili sa strana usta, trebalo bi da započnu ponovo sa postupkom br. 3.

Pacijenti bi trebalo da ispiraju usta vodom i ispljunu je i/ili očiste zube nakon svake primjenjene doze lijeka, u cilju minimizacije rizika od pojave orofaringealne kandidijaze i promuklosti.

Čišćenje (takođe detaljno u uputstvu za pacijenta)

Vaš inhaler je potrebno očistiti najmanje jednom nedeljno.

1. Skinuti poklopac sa nastavka za usta.
2. Kontejner se ne smije odvajati od plastičnog kućišta.
3. Unutrašnji i spoljašnji dio nastavka za usta i plastičnog kućišta obrisati suvom krpom ili maramicom.

4. Poklopac nastavka za usta vratiti na mjesto. Poklopac ne treba snažno pritiskati, jer će se lako vratiti u odgovarajući položaj.

METALNI KONTEJNER SE NE SMIJE STAVLJATI U VODU!

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Salmeterol/flutikazon ne treba primjenjivati u terapiji akutnih simptoma astme, kod kojih je potrebna primjena bronhodilatatora brzog i kratkog djelovanja. Pacijente bi trebalo savjetovati da uvijek imaju dostupan lijek koji koriste za ublažavanje akutnog napada astme.

Prilikom egzacerbacije bolesti kod pacijenata ne treba otpočinjati primjenu salmeterol/flutikazona, kao ni prilikom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

U toku liječenja salmeterol/flutikazonom mogu se javiti ozbiljna neželjena djelovanja udružena sa astmom, kao i njene egzacerbacije. Pacijente treba savjetovati da nastave sa primjenom terapije, ali i da potraže savjet ljekara ukoliko se ne uspostavi kontrola simptoma astme ili dođe do njihovog pogoršanja nakon otpočinjanja primjene salmeterol/flutikazona.

Povećana potreba za upotrebom lijekova za olakšanje poteškoća sa disanjem (kratkodelujućih bronhodilatatora) ili oslabljen odgovor na primjenu kratkodelujućih bronhodilatatora upućuje na pogoršanje astme, zbog čega bi ljekar trebalo da pregleda pacijente.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme je potencijalno opasno po život, i pacijent treba da se podvrgne hitnoj medicinskoj procjeni stanja. Potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze kortikosteroida u terapiji.

Nakon uspostavljanja kontrole simptoma astme, može se razmotriti postepeno smanjenje doze lijeka Flonseno. Važna je redovna procjena stanja pacijenta prilikom smanjenja doze. Potrebno je primjenjivati najmanju efektivnu dozu lijeka (pogledati dio 4.2).

Terapiju ne bi trebalo naglo prekinuti zbog rizika od egzacerbacije. Terapiju treba postepeno smanjivati pod nadzorom ljekara.

Kao i prilikom primjene svih drugih inhalacionih lijekova koji sadrže kortikosteroide, salmeterol/flutikazon bi trebalo oprezno primjenjivati kod pacijenata sa tuberkulozom pluća i gljivičnom, virusnom ili drugom infekcijom disajnih puteva. Treba odmah primjeniti odgovarajuće liječenje ukoliko je indikovano.

U rijetkim slučajevima, salmeterol/flutikazon može prouzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i atrijalnu fibrilaciju, kao i blago prolazno sniženje koncentracije kalijuma u serumu, prilikom primjene velikih terapijskih doza. Prema tome, salmeterol/flutikazon, treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim poremećajima, poremećajima srčanog ritma, dijabetes melitusom, tireotoksikozom, nekorigovanom hipokalemijom ili kod pacijenata sa predispozicijom za malu koncentraciju kalijuma u serumu.

Postoje veoma rijetki izveštaji o povećanju koncentracije glukoze u krvi (pogledati dio 4.8), pa navedeno treba imati u vidu prilikom propisivanja lijeka pacijentima sa dijabetes melitusom u anamnezi.

Kao i pri primjeni druge terapije inhalacionim putem, može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma sa trenutnim pogoršanjem već otežanog disanja (tj. zviždanja) i kratkog daha nakon primjene doze. U slučaju pojave paradoksalnog bronhospazma, treba odmah primjeniti brzodjelujući bronhodilatator. Primjenu salmeterol/flutikazon odmah treba prekinuti, procijeniti stanje pacijenta i, ukoliko je potrebno, primjeniti alternativnu terapiju.

Prijavljena su farmakološka neželjena djelovanja terapije β_2 agonistima kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, ali pokazuju tendenciju prolaznog karaktera i smanjuju se redovnom primjenom terapije.

Sistemska djelovanja se mogu javiti prilikom primjene bilo kog inhalacionog kortikosteroida, posebno prilikom primjene velikih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Vjerovatnoća za pojavu navedenih dejstava je mnogo manja u odnosu na primjenu kortikosteroida oralnim putem. Moguća sistemska djelovanja uključuju Cushing-ov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom i rjeđe opseg psiholoških ili bihejvioralnih dejstava, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresiju

(posebno kod djece) (za informacije o sistemskom dejstvu inhalacionih kortikosteroida kod djece i adolescenata pogledati u nastavku dio Pedijatrijska populacija). **Stoga je važna redovna procjena stanja pacijenta i smanjenje doze inhalacionog kortikosteroida na najnižu vrijednost kojom se postiže efektivno održavanje kontrole simptoma astme.**

Produžena terapija visokim dozama inhalacionih kortikosteroida kod pacijenata može imati za posljedicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Veoma rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize su takođe bili opisani prilikom primjene flutikazon propionata u dozama između 500 i 1000 mikrograma. Okolnosti koje mogu potencijalno inicirati nastanak akutne adrenalne krize uključuju traumu, hiruršku intervenciju, infekciju ili naglo smanjenje doze lijeka. Simptomi koji se javljaju su tipično neodređeni i mogu da uključuju anoreksiju, abdominalni bol, gubitak tjelesne mase, malaksalost, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjen nivo svijesti, hipoglikemiju i konvulzije. Tokom perioda stresa ili elektivnih hirurških zahvata trebalo bi razmotriti dodatnu sistemsku primjenu kortikosteroida.

Sistemska resorpcija salmeterola i flutikazon propionata se odvija najvećim dijelom preko pluća. Primjena komore za inhalaciju zajedno sa dozatorom može povećati oslobodanje lijeka u pluća, pa treba imati u vidu da to može povećati rizik za nastanak sistemskih neželjenih djelovanja.

Koristi primjene terapije flutikazon propionatom inhalacionim putem bi trebalo da na najmanju mjeru svedu potrebu za primjenom steroida oralnim putem, ali je moguće da pacijenti koji prelaze sa terapije oralnim steroidima ostanu pod rizikom za nastanak oštećenja adrenalne rezerve tokom značajnog vremenskog perioda. Zbog toga, terapiju kod ovih pacijenata treba primjenjivati uz poseban oprez i redovno pratiti adrenokortikalnu funkciju. Pod rizikom se mogu nalaziti i pacijenti kod kojih je bila neophodna hitna primjena velikih doza kortikosteroida. Navedenu mogućnost javljanja rezidualnog oštećenja bi uvijek trebalo imati na umu u hitnim i elektivnim situacijama kod kojih postoji vjerovatnoća da će izazvati stres, pa je neophodno razmotriti mogućnost primjene adekvatne kortikosteroidne terapije. Prije elektivnih procedura može biti potrebna konzultacija specijaliste u pogledu obima adrenalnog oštećenja.

Ritonavir može u velikoj mjeri povećati koncentraciju flutikazon propionata u plazmi. Prema tome, njihovu istovremenu primjenu treba izbjegavati, izuzev ukoliko potencijalna korist za pacijenta ne prevazilazi rizik od pojave sistemskih neželjenih djelovanja kortikosteroida. Takođe, postoji povećana opasnost od pojave sistemskih djelovanja prilikom primjene kombinovane terapije flutikazon propionata sa drugim snažnim inhibitorima CYP3A (pogledati dio 4.5).

U trogodišnjoj studiji pacijenata sa HOBP koji su primali salmeterol i flutikazon propionat u fiksnoj kombinaciji koja se primjenjuje preko DISKA/inhalera, u poređenju sa placebo, češće su prijavljivane infekcije donjih dijelova respiratornog trakta (posebno pneumonija i bronhitis) (pogledati dio 4.8).

U trogodišnjem ispitivanju HOBP, stariji pacijenti sa manjim indeksom tjelesne mase (BMI <25 kg/m²) i pacijenti sa veoma teškim stepenom bolesti (FEV1 < 30% predviđenih) imali su najveću stopu rizika za razvoj pneumonije, bez obzira na terapiju. Ljekari treba da pažljivo prate mogući razvoj pneumonije ili ostalih infekcija donjih dijelova respiratornog trakta kod pacijenata sa HOBP, jer se kliničke slike takvih infekcija i egzacerbacija preklapaju.

Ako se pneumonija razvije kod pacijenata sa teškom HOBP, treba ponovo razmotriti terapiju salmeterol/flutikazonom. Bezbjednost i efikasnost primjene salmeterol/flutikazona nisu utvrđene kod pacijenata sa HOBP i stoga salmeterol/flutikazon nije indikovano za primjenu u terapiji pacijenata sa HOBP.

Istovremena primjena sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. Navedeno može dovesti do povećanja učestalosti pojave sistemskih djelovanja (npr. produženja QTc intervala i palpitacija). Trebalo bi, dakle, izbjegavati istovremenu primjenu terapije ketokonazolom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, osim ukoliko korist od primjene terapije prevazilazi potencijano povećani rizik od nastanka sistemskih neželjenih djelovanja terapije salmeterolom (pogledati dio 4.5).

Poremećaj vida

Pri sistemskoj i dermalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako pacijent ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da se pacijent uputi kod oftalmologa radi procjene i mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom, ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i dermalne primjene kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji koriste visoke doze flutikazon propionata (tipično ≥ 1000 mikrograma/dnevno) se mogu nalaziti pod posebnim rizikom. Sistemska djelovanja se mogu javiti, posebno prilikom primjene velikih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Moguća sistemska djelovanja uključuju Cushing-ov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu i usporen rast kod djece i adolescenata, a rjeđe i različita psihološka ili bihevioralna djelovanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti i upućivanje takvog djeteta i adolescenta dječijem pulmologu.

Preporučuje se redovno praćenje i kontrola tjelesne visine adolescenata koji su podvrgnuti produženom liječenju inhalacionim kortikosteroidom. **Dozu inhalacionog kortikosteroida treba smanjiti na najmanju dozu pri kojoj se postiže efektivno održavanje kontrole astme.**

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjena β -adrenergičkih blokatora može umanjiti ili antagonizovati dejstvo salmeterola. Primjenu selektivnih i neselektivnih β -blokatora bi trebalo izbjegavati kod pacijenata sa astmom, osim ukoliko postoje opravdani medicinski razlozi za njihovu primjenu. Potencijalno ozbiljna hipokalemija može nastati kao rezultat terapije β_2 -agonistima. Poseban oprez savjetuje se kod pacijenata sa ozbiljnom akutnom astmom s obzirom da se ovaj efekat može pojačati istovremenom primjenom derivata ksantina, steroida i diuretika.

Istovremena primjena drugih β -adrenergičkih lijekova može imati potencijalno aditivno dejstvo.

Flutikazon propionat

Pod uobičajenim okolnostima, nakon inhalacione primjene postižu se male koncentracije flutikazon propionata u plazmi usljed ekstenzivnog metabolizma prvog prolaza i visokog sistemskog klirensa u crijevima i jetri, posredovanog citohromom CYP3A4. Zbog toga, nisu vjerovatne klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazon propionatom.

U okviru ispitivanja interakcije kod zdravih ispitanika uz intranazalnu primjenu flutikazon propionata, ritonavir (veoma snažan inhibitor citohroma CYP3A4) primjenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećao je koncentracije flutikazon propionata u plazmi nekoliko stotina puta, što je za posljedicu imalo značajno smanjenje serumskih koncentracija kortizola. Nema dovoljno informacija o navedenoj interakciji pri primjeni flutikazon propionata inhalacionim putem, ali se očekuje značajno povećanje koncentracija flutikazon propionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushing-ovog sindroma i adrenalne supresije. Treba izbjegavati primjenu navedene kombinacije osim ukoliko korist terapije prevazilazi povećan rizik od pojave sistemskih neželjenih djelovanja glukokortikoida.

U okviru male studije kod zdravih ispitanika, neznatno slabiji inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazon propionatu nakon jednokratne inhalacije za 150%. Navedeno je imalo za posljedicu veću redukciju koncentracije kortizola u plazmi u poređenju sa primjenom samo flutikazon propionata. Takođe se očekuje da istovremena primjena drugih snažnih inhibitora CYP3A, kao što je itrakonazol i lijekovi koji sadrže kobicistat i umjerenih inhibitora CYP3A, kao što je eritromicin, povećava sistemsku izloženost flutikazon propionatu, kao i rizik od pojave sistemskih neželjenih djelovanja. Istovremenu primjenu treba izbjegavati osim u slučajevima kada korist od primjene terapije prevazilazi povećan rizik od nastanka sistemskih neželjenih djelovanja kortikosteroida i u tom slučaju pacijente treba pažljivo pratiti.

Salmeterol

Snažni CYP3A4 inhibitori

Istovremena primjena ketokonazola (400 mg oralno, jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalaciono, dva puta dnevno) kod 15 zdravih ispitanika tokom 7 dana, dovela je do značajnog povećanja koncentracija salmeterola u plazmi (1,4 puta vrijednost C_{max} i 15 puta vrijednost PIK). Navedeno može imati za posljedicu povećanje učestalosti drugih sistemskih djelovanja terapije salmeterolom (npr. produženje QTc intervala i palpitacije) u poređenju sa pojedinačnom primjenom salmeterola ili ketokonazola (pogledati dio 4.4).

Nije zabilježeno klinički značajno dejstvo na krvni pritisak, srčani ritam i koncentracije glukoze i kalijuma u krvi. Istovremena primjena salmeterola i ketokonazola ne povećava poluvrijeme eliminacije salmeterola kao ni povećanje akumulacije salmeterola prilikom ponovljenog doziranja.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu ketokonazola, osim ukoliko korist od primjene lijeka prevazilazi potencijano povećan rizik za nastanak sistemskih neželjenih djelovanja terapije salmeterolom. Vjerovatno je da postoji sličan rizik od pojave interakcije prilikom primjene drugih snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

Umjereni CYP3A4 inhibitori

Istovremena primjena eritromicina (500 mg, oralno, tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalaciono, dva puta dnevno) kod 15 zdravih ispitanika tokom 6 dana, dovela je do malog ali ne i statistički značajnog povećanja izloženosti salmeterolu (1,4 puta vrijednost C_{max} i 1,2 puta vrijednost PIK). Istovremena primjena salmeterola sa eritromicinom nije bila udružena sa pojavom ozbiljnih neželjenih djelovanja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka o ispitivanju kod ljudi. Međutim, ispitivanja na životinjama nisu pokazala uticaj salmeterola ili flutikazon propionata na plodnost.

Trudnoća

Na osnovu brojnih podataka dobijenih kod trudnica (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazano je da salmeterol i flutikazon propionat, ne ispoljavaju malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost nakon primjene agonista β_2 -adrenergičnih receptora i glukokortikosteroida (pogledati dio 5.3).

Primjenu lijeka Flonseno u periodu trudnoće treba razmotriti samo ukoliko je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika po fetus.

Ukoliko se lijek primjenjuje tokom trudnoće, trebalo bi primjenjivati najmanju efektivnu dozu flutikazon propionata koja je potrebna za održavanje adekvatne kontrole astme.

Dojenje

Nije poznato da li se salmeterol i flutikazon propionat, odnosno njihovi metaboliti, izlučuju u majčino mlijeko.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se salmeterol, flutikazon propionat i njihovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki pacova.

Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad i odojčad. Neophodno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili o prekidu terapije uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Salmeterol/flutikazon nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

S obzirom na to da lijek Flonseno sadrži salmeterol i flutikazon propionat, moguće je očekivati vrstu i ozbiljnost neželjenih djelovanja udruženih sa primjenom svake od aktivnih supstanci. Nema slučajeva pojave dodatnih neželjenih događaja, koji se javljaju nakon istovremene primjene navedenih aktivnih supstanci.

Neželjeni događaji udruženi sa primjenom salmeterola i flutikazon propionata navedeni su u daljem tekstu, prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Učestalost pojave neželjenih djelovanja dobijena je na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja. Incidenca pojave neželjenih djelovanja prilikom primjene placeba nije uzeta u obzir.

Klasa sistema organa	Neželjeno djelovanje	Učestalost
Infekcije i infestacije	Kandidijaza usne duplje i ždrijela	Često
	Pneumonija	Često ^{1,3}
	Bronhitis	Često ^{1,3}
	Ezofagealna kandidijaza	Rijetko
Poremećaji imunog sistema	Reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama: Reakcije kožne preosjetljivosti	Povremeno

	Angioedem (uglavnom lica kao i orofaringealni edem) Respiratorni simptomi (dispneja) Respiratorni simptomi (bronhospazam) Anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	Rijetko Povremeno Rijetko Rijetko
Endokrini poremećaji	Cushing-ov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalna supresija, usporavanje rasta kod djece i adolescenata, smanjena mineralna gustina kostiju	Rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalemija Hiperglikemija	Često ³ Povremeno ⁴
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost Poremećaji spavanja, Promjene ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i iritabilnost (pretežno kod djece) Depresija, agresija (pretežno kod djece)	Povremeno Povremeno Rijetko Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Tremor	Veoma često ¹ Povremeno
Poremećaj oka	Katarakta Glaukom Zamućen vid	Povremeno Rijetko ⁴ Nepoznato ⁴
Kardiološki poremećaji	Palpitacije Tahikardija Srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) Atrijalna fibrilacija Angina pektoris	Povremeno Povremeno Rijetko Povremeno Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nazofaringitis Nadražaj ždrijela Promuklost/disfonija Sinuzitis Paradokсни bronhospazam	Veoma često ^{2,3} Često Često Često ^{1,3} Rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kontuzije	Često ^{1,3}
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima Traumatske frakture Artralgiya Mijalgija	Često Često ^{1,3} Često Često

1. Često zabilježeni u placebo grupi ispitanika

2. Veoma često zabilježeni u placebo grupi ispitanika

3. Zabilježeni tokom 3 godine u HOBP studiji

4. Pogledati dio 4.4

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljena su farmakološka neželjena djelovanja terapije β_2 -agonistima kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, ali pokazuju tendenciju prolaznog karaktera i smanjuju se redovnom primjenom terapije.

Kao i pri primjeni drugih lijekova inhalacionim putem, može doći do pojave paradoksnog bronhospazma sa trenutnim pogoršanjem (zviždanjem) i osjećaja kratkog daha nakon primjene doze. U slučaju pojave paradoksnog bronhospazma, treba odmah primijeniti brzodjelujući bronhodilatator. Primjenu salmeterol/flutikazona treba odmah prekinuti, procijeniti stanje pacijenta i primijeniti alternativnu terapiju, ukoliko je potrebno.

Zbog aktivne supstance flutikazon propionat kod pojedinih pacijenata može doći do pojave promuklosti i kandidijaze usne duplje i ždrijela, rijetko i ezofagusa. Promuklost i pojava kandidijaze usne duplje i ždrijela mogu se ublažiti ispiranjem usne duplje vodom i/ili čišćenjem zuba četkicom nakon upotrebe lijeka.

Simptomatska kandidijaza usne duplje i ždrijela može se liječiti antifungalnim preparatima lokalnog djelovanja, pri čemu se nastavlja sa upotrebom lijeka Flonseno.

Pedijatrijska populacija

Moguća sistemska djelovanja uključuju Cushing-ov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalnu supresiju, usporenje rasta kod djece i adolescenata (pogledati dio 4.4). Kod djece se takođe mogu javiti anksioznost, poremećaji sna i poremećaji ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju kombinacijom salmeterol/flutikazon propionat, međutim, u daljem tekstu su navedeni podaci o predoziranju za obje aktivne supstance lijeka.

Simptomi i znaci predoziranja salmeterolom su vrtoglavica, povećanje sistolnog krvnog pritiska, tremor, glavobolja i tahikardija. Ukoliko je neophodno obustaviti terapiju kombinacijom salmeterol/flutikazon, zbog predoziranja aktivnom supstancom lijeka koja je beta-agonist, potrebno je razmotriti primjenu adekvatne supstitucione terapije steroidima. Osim toga, može doći do pojave hipokalemije, kada je potrebno pratiti koncentraciju kalijuma u krvi i razmotriti nadoknadu kalijuma.

Akutno predoziranje: akutna inhalacija flutikazon propionata u dozi koja premašuje preporučenu dozu može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije. Navedeno ne zahtjeva hitnu medicinsku pomoć, s obzirom na to da se adrenalna funkcija normalizuje nakon nekoliko dana, što se potvrđuje određivanjem vrijednosti kortizola u plazmi.

Hronično predoziranje: pri hroničnom predoziranju inhalacionim flutikazon propionatom, neophodno je praćenje adrenalne rezerve, pošto može biti potrebna primjena sistemskih kortikosteroida. Nakon stabilizacije, potrebno je nastaviti terapiju inhalacionim kortikosteroidima u preporučenim dozama (za rizik od adrenalne supresije pogledati dio 4.4).

U slučaju i akutnog i hroničnog predoziranja flutikazon propionatom, terapiju kombinacijom salmeterol/flutikazon treba nastaviti uz primjenu odgovarajućih doza za kontrolu simptoma.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva, adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugim lijekovima, isključujući antiholinergike.

ATC šifra: R03AK06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamsko dejstvo

Lijek Flonseno sadrži dvije aktivne supstance, salmeterol i flutikazon propionat koji ispoljavaju različite mehanizme djelovanja. U daljem tekstu, razmotreni su mehanizmi djelovanja obje aktivne supstance.

Salmeterol:

Salmeterol je selektivni agonist β_2 -adrenergičnih receptora sa dugim dejstvom (12 sati) koji ima dugi bočni lanac koji se vezuje za egzo-lokus receptora (receptorsko mjesto na spoljnoj strani membrane). Salmeterol obezbjeđuje duže trajanje bronhodilatacije, koja traje najmanje 12 sati, u odnosu na preporučene doze konvencionalnih β_2 -agonista kratkog djelovanja.

Flutikazon propionat:

Flutikazon propionat primjenjen putem inhalacije i u preporučenim dozama ispoljava glukokortikoidno antiinflamatorno dejstvo na nivou pluća, što za posljedicu ima ublažavanje simptoma i smanjenje egzacerbacija astme, sa manje neželjenih djelovanja koja se zapažaju kada se kortikosteroidi primjenjuju sistemski.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Podaci iz kliničkih ispitivanja salmeterola i flutikazona u terapiji astme

Studija u trajanju od dvanaest mjeseci (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), obuhvatala je 3416 odraslih pacijenata i adolescenata sa perzistirajućom astmom, upoređivala je bezbjednost i efikasnost primjene salmeterola i flutikazon propionata u odnosu na inhalacioni kortikosteroid (flutikazon propionat) kao monoterapiju, radi utvrđivanja da li se ciljevi terapije astme mogu ostvariti. Liječenje je intenzivirano svakih 12 nedelja do postizanja potpune kontrole**, odnosno do primjene najveće doze ispitivanog lijeka. Studija GOAL je pokazala da je više pacijenata liječenih salmeterol i flutikazon propionatom, ostvarilo kontrolu astme nego pacijenti koji su na terapiji samo ICS (inhalacioni kortikosteroid), uz ostvarenje kontrole pri manjoj dozi kortikosteroida.

Dobra kontrola* astme postignuta je brže primjenom salmeterola i flutikazon propionata u odnosu na primjenu samo ICS. Vrijeme trajanja liječenja u kome je 50% ispitanika ostvarilo prvu individualnu dobro kontrolisanu nedelju, iznosilo je 16 dana u grupi koja je primala salmeterol i flutikazon propionat u poređenju sa 37 dana za grupu koja je primala samo ICS. U podgrupi pacijenata sa astmom koji prethodno nisu liječeni sa ICS, vrijeme trajanja liječenja do postizanja individualne dobro kontrolisane nedelje iznosilo je 16 dana u grupi koja je bila na terapiji salmeterolom i flutikazon propionatom, u poređenju sa 23 dana u grupi koja je primala samo ICS.

Ukupni rezultati ispitivanja su pokazali:

Liječenje prije studije	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Bez ICS (samo SABA kratkodjelujući beta-agonisti)	78%	50%	70%	40%
Mala doza ICS (≤ 500 mikrograma BDP ili ekvivalentno/dan)	75%	44%	60%	28%
Srednja doza ICS (>500 -1000 mikrograma BDP ili ekvivalentno/dan)	62%	29%	47%	16%
Zbirni rezultati 3 terapijska nivoa	71%	41%	59%	28%

* Dobro kontrolisana astma; : tokom ≤ 2 dana sa skorom za simptome >1 (skor simptoma =1, označava simptome koji se javljaju u jednom kratkom periodu tokom dana), upotreba SABA tokom ≤ 2 dana i ≤ 4 puta nedeljno, predviđena plućna funkcija veća ili jednaka 80% (jutarnji vršni protok vazduha pri izdisaju), odsustvo buđenja tokom noći, bez egzacerbacija i bez neželjenih djelovanja koja zahtjevaju promjenu terapije.

** Potpuna kontrola astme; nema simptoma, nema upotrebe SABA, predviđena plućna funkcija veća ili jednaka 80%, nema buđenja u toku noći, nema egzacerbacija i nema neželjenih djelovanja koji zahtjevaju promjenu terapije.

Rezultati ove studije sugerišu da se upotreba salmeterol/flutikazon propionata 50/100 mikrograma dva puta dnevno može smatrati inicijalnom terapijom održavanja kod pacijenata sa umjerenom perzistentnom astmom za koje se smatra da je brza kontrola astme neophodna (pogledati dio 4.2).

Dvostruko slijepo, randomizovano ispitivanje sa paralelnim grupama koje je obuhvatilo 318 pacijenata sa perzistirajućom astmom, starosti ≥ 18 godina, procjenjivalo je bezbjednost i toleranciju na primjenu dvije inhalacije kombinacije salmeterol i flutikazon propionata, u obliku suspenzije za inhalaciju pod pritiskom dva puta dnevno (dvostruka doza) u toku dvije nedelje. Navedeno kliničko ispitivanje je pokazalo da je dupliranje inhalacija svake jačine kombinacije salmeterol i flutikazon propionat, u obliku suspenzije za inhalaciju pod pritiskom u trajanju do 14 dana imalo za posljedicu blago intenziviranje neželjenih djelovanja udruženih sa primjenom beta-agonista (tremor; 1 pacijent [1%] prema 0, palpitacije; 6 [3%] prema 1 [$< 1\%$], mišićni grčevi; 6 [3%] prema 1 [$< 1\%$]) kao i sličnu incidencu neželjenih djelovanja udruženih sa primjenom inhalacionih kortikosteroida (na primjer, oralna kandidijaza; 6 [6%] prema 16 [8%], promuklost; 2 [2%] prema 4 [2%]) u poređenju sa jednom inhalacijom dva puta dnevno. Blago intenziviranje neželjenih djelovanja udruženih sa primjenom beta-agonista bi trebalo uzeti u obzir, ukoliko ljekar razmatra udvostručenje doze kombinacije salmeterol i flutikazon propionata, u obliku suspenzije za inhalaciju pod pritiskom kod odraslih pacijenata kojima je potrebna primjena dodatne kratkoročne (trajanja do 14 dana) inhalacione kortikosteroidne terapije.

Astma

Multicentrično ispitivanje salmeterola kod astme (SMART)

U okviru multicentričnog ispitivanja salmeterola kod astme (SMART) u trajanju od 28 nedelja, sprovedenog u SAD, procjenjivana je bezbjednost salmeterola u poređenju sa placebom, dodatih na uobičajenu terapiju astme kod odraslih i adolescenata. Iako nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja kombinovanog broja smrtnih ishoda povezanih sa respiratornim događajima i životno ugrožavajućih respiratornih događaja, ispitivanje je pokazalo značajan porast broja smrtnih ishoda povezanih sa astmom kod pacijenata koji su primjenjivali salmeterol (13 smrtnih ishoda od 13176 pacijenata kojima je primjenjen salmeterol naspram 3 smrtna ishoda od 13179 pacijenata kojima je primjenjen placebo). Studija nije dizajnirana da procijeni uticaj istovremene primjene inhalacionih kortikosteroida, i samo 47% ispitanika je prijavilo upotrebu inhalacionih kortikosteroida na početku ispitivanja.

Bezbjednost i efikasnost primjene salmeterol-flutikazon propionata u terapiji astme u odnosu na pojedinačnu primjenu flutikazon propionata

U cilju procjene bezbjednosti i efikasnosti salmeterol-flutikazon propionata u odnosu na flutikazon propionat sprovedena su dva multicentrična klinička ispitivanja u trajanju od 26 nedelja. U okviru jednog kliničkog ispitivanja bili su uključeni odrasli pacijenti i adolescenti (AUSTRI), dok su u okviru drugog bili uključeni pedijatrijski pacijenti uzrasta od 4 do 11 godina (VESTRI). U okviru oba ispitivanja učestvovali su pacijenti sa umjerenom do teškom perzistentnom astmom, koji su u prethodnih godinu dana hospitalizovani usljed astme ili su imali pogoršanja astme. Primarni parametar praćenja efikasnosti svakog od navedenih ispitivanja bio je da se odredi da li je dodatak dugodjelujućeg beta-2 agonista na terapiju inhalacionim kortikosteroidom

(salmeterol-flutikazon propionat) neinferoran u odnosu na pojedinačnu primjenu inhalacionih kortikosteroida (flutikazon propionat) u pogledu rizika od pojave ozbiljnih događaja povezanih sa teškom astmom (hospitalizacije usljed astme, endotrahealna intubacija, ili smrtni ishod). Sekundarni parametar praćenja efikasnosti navedenih ispitivanja je bio da se procijeni da li je primjena kombinovane terapije inhalacionih kortikosteroida/dugodjelujućih beta-2 agonista (salmeterol-flutikazon propionat) bila superiorna u odnosu na pojedinačnu primjenu inhalacionih kortikosteroida (flutikazon propionat) u pogledu pogoršanja teške astme (definisano kao pogoršanje astme koje zahtjeva upotrebu sistemskih kortikosteroida u periodu od najmanje 3 dana, hospitalizaciju pacijenta ili posjetu odeljenju hitne pomoći usljed pogoršanja simptoma astme koje zahtjeva primjenu sistemskih kortikosteroida).

U okviru AUSTRI ispitivanja bilo je randomizovano 11679 ispitanika, dok je u okviru VESTRI ispitivanja randomizovano 6208 ispitanika kojima je primjenjena terapija. U okviru oba ispitivanja, primarni parametar praćenja bezbjednosti, neinferiornost, bila je postignuta (pogledati tabelu u nastavku teksta).

Ozbiljni događaji povezani sa astmom u 26. nedelji ispitivanja AUSTRI i VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/flutikazon propionat	Flutikazon-propionat	Salmeterol/flutikazon propionat	Flutikazon-propionat

	(n = 5,834)	(n = 5,845)	(n = 3,107)	(n = 3,101)
Kompozitni parametar Praćenja (hospitalizacija usljed astme, endotrahealna intubacija ili smrtni ishod)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Salmeterol-flutikazon-propionat/flutikazon-propionat Hazard ratio (95% CI)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija usljed astme	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

^aUkoliko je gornja vrijednost 95% CI predviđena za relativni rizik manja od 2,0, neinferiornost je bila postignuta.

^bUkoliko je gornja vrijednost 95% CI predviđena za relativni rizik manja od 2,675, neinferiornost je bila postignuta.

Kod sekundarnog parametra praćenja efikasnosti, zabilježena je redukcija vremena do pojave prve egzacerbacije astme pri primjeni salmeterol-flutikazon propionata u odnosu na primjenu samo flutikazon propionata u oba ispitivanja; međutim samo rezultati dobijeni u okviru AUSTRI ispitivanja su statistički značajni:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/flutikazon propionat (n = 5,834)	Flutikazon-propionat (n = 5,845)	Salmeterol/flutikazon propionat (n = 3,107)	Flutikazon propionat (n = 3,101)
Broj ispitanika sa egzacerbacijom astme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-flutikazon-propionat/flutikazon-propionat Hazard ratio (95% CI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Pedijatrijska populacija

U studiji SAM101667, kod 158 djece uzrasta od 6 do 16 godina sa simptomatskom astmom, kombinacija salmeterol/flutikazon propionat je podjednako efikasna kao i dvostruka doza flutikazon propionata u kontroli simptoma i funkcije pluća. Ovo ispitivanje nije bilo dizajnirano u cilju procjene efekata upoređivanih lijekova na egzacerbaciju astme.

U studiji, djeca uzrasta od 4 do 11 godina (n = 428) su randomizovana i primala su salmeterol / flutikazon propionat prašak za inhalaciju DISKUS (50/100 mikrograma, jedna inhalacija dva puta dnevno) ili salmeterol/flutikazon propionat suspenzija za inhalaciju pod pritiskom (MDI) (25/50 mikrograma, dvije inhalacije dva puta dnevno) tokom 12 nedelja liječenja. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost srednjeg jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka tokom nedelja 1-12 bio je 37,7 l/min u grupi koja je primala „prašak za inhalaciju“ DISKUS i 38,6 l / min u grupi MDI. Poboljšanja su takođe primjećena u obje grupe u odnosu na upotrebu bronhodilatatora kratkog djelovanja i na dane i na noći bez simptoma.

Urađena je 8-nedeljna, multicentrična, dvostruko slijepa studija da bi se procijenila bezbjednost i efikasnost kombinacije salmeterol-FP u inhaleru sa fiksnom dozom (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) u odnosu na samo FP (50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) kod japanskih pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 mjeseci do 4 godine) sa infantilnom bronhijalnom astmom. Period dvostruko slijepog ispitivanja završilo je 99% (148/150) randomizovanih pacijenta kombinacijom salmeterol-FP i 95% (142/150) onih koji su primjenjivali samo FP. Sigurnost dugoročnog liječenja kombinacijom salmeterol-FP u inhaleru fiksnih doza (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) ocjenjivala se u 16-nedeljnom otvorenom produžetku perioda liječenja. Produžetak ispitivanja

završilo je 93% (268/288) pacijenta. U ispitivanju nije postignuta primarna mjera ishoda za efikasnost - srednja vrijednost promjene ukupnog rezultata za simptome astme u odnosu na početnu vrijednost (dvostruko slijepi period). Nije dokazana statistički značajna superiornost kombinacije salmeterol-FP u odnosu na FP (95% CI [-2,47; 0,54], p=0,206). Nema jasnih razlika u sigurnosnom profilu između kombinacije salmeterol-FP i samo FP-a (8-nedjeljni dvostruko slijepi period); osim toga, u 16-nedjeljnom otvorenom produžetku nisu utvrđeni novi sigurnosni signali kod primjene kombinacije salmeterol-FP. Međutim, podaci o sigurnosti i efikasnosti kombinacije salmeterol-FP nisu dovoljni da bi se ustanovio odnos korist/rizik kombinacije salmeterol-FP kod djece mlađe od 4 godine.

Primjena lijekova koji sadrže flutikazon propionat u terapiji astme, u periodu trudnoće

Na osnovu elektronskih zdravstvenih podataka iz Velike Britanije, sprovedena je opservaciona, retrospektivna, epidemiološka kohortna studija u cilju procjene rizika za nastanak ozbiljnih kongenitalnih malformacija u prvom trimestru trudnoće nakon izloženosti inhalacionom flutikazon propionatu i salmeterol flutikazon propionatu u odnosu na inhalacione kortikosteroide koji nisu sadržali flutikazon propionat. U okviru studije nije bilo placebo kontrole.

U okviru astma grupe sačinjene od 5362 trudnica koje su bile izložene inhalacionim kortikosteroidima u prvom trimestru, ustanovljeno je da je u 131 trudnoći dijagnostikovana ozbiljna kongenitalna malformacija; 1612 (30%) trudnica je bilo izloženo flutikazon propionatu ili salmeterol flutikazon propionatu od kojih je dijagnoza ozbiljne kongenitalne malformacije identifikovana u 42 trudnoće. Prilagođen odnos vjerovatnoće za dijagnozu ozbiljnih kongenitalnih malformacija u prvoj godini bio je 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) za trudnice sa umjerenom astmom koje su bile izložene flutikazonpropionatu u odnosu na trudnice koje su bile izložene ostalim inhalacionim kortikosteroidima (isključujući flutikazon propionat) i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) za trudnice sa teškom astmom. Nije identifikovana razlika u riziku za nastanak ozbiljne kongenitalne malformacije u prvom trimestru kod pacijenata izloženih flutikazon propionatu u odnosu na salmeterol flutikazon propionat. Apsolutni rizik od pojave ozbiljnih kongenitalnih malformacija kod astme različite težine varira između 2,0 i 2,9 na 100 trudnica koje su bile izložene flutikazon propionatu što je uporedivo sa rezultatima ispitivanja 15840 trudnica koje nisu bile izložene terapiji astme na osnovu baze podataka iz opšte prakse (the General Practice Research Database; 2,8 ozbiljnih kongenitalnih malformacija na 100 trudnica).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Prilikom primjene salmeterola i flutikazon propionata u kombinaciji putem inhalacije, farmakokinetika svake aktivne supstance je bila slična onoj koja se zapaža pri njihovoj odvojenoj primjeni. U pogledu farmakokinetike, svaka aktivna supstanca lijeka može se posmatrati odvojeno.

Salmeterol:

Salmeterol djeluje lokalno u plućima zbog čega koncentracije u plazmi ne predstavljaju pokazatelj terapijskog djelovanja. Osim toga, dostupni su samo ograničeni podaci u vezi sa farmakokinetikom salmeterola, jer je tehnički teško utvrditi koncentraciju lijeka u plazmi, koje su pri primjeni terapijskih doza, nakon inhalacije male (približno 200 pikograma/ml ili manje).

Flutikazon propionat:

Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze inhaliranog flutikazonpropionata kod zdravih ispitanika varira približno između 5-11% u odnosu na nominalnu dozu, u zavisnosti od uređaja za inhaliranje koji se koristi. Kod pacijenata sa astmom, zapažen je manji stepen sistemske ekspozicije za inhalirani flutikazon propionat.

Sistemska resorpcija se odvija uglavnom putem pluća i u početku je brza, a zatim produžena. Ostatak inhalirane doze se može progutati i kao takav minimalno doprinosi sistemskej ekspoziciji, zbog male rastvorljivosti u vodi i pre-sistemskeg metabolizma, što za posljedicu ima oralnu bioraspoloživost manju od 1%. Postoji linearno povećanje sistemske ekspozicije pri povećanju inhalacione doze.

Dispozicija flutikazonpropionata se karakteriše visokim plazma klirensom (1150 ml/min), velikim volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (otprilike 300 l) i poluvremenom eliminacije od približno 8 sati.

Vezivanje za proteine plazme iznosi 91%.

Flutikazon propionat se eliminiše veoma brzo iz sistemske cirkulacije. Glavni put je metabolizam do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline, pomoću citohrom P450 enzima CYP3A4. U fecesu se takođe nalaze drugi neidentifikovani metaboliti.

Renalni klirens flutikazon propionata je zanemarljiv. Manje od 5% unijete doze se izlučuje urinom, uglavnom u obliku metabolita. Glavni deo doze se izlučuje fecesom u obliku metabolita i nepromijenjenog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Efekti liječenja tokom 21 dana salmeterol/flutikazon propionat suspenzijom za inhalaciju pod pritiskom 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno sa ili bez inhalera) ili salmeterol/flutikazon propionat prahom za inhalaciju (DISKUS)50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) su evaluirani kod 31 djece uzrasta od 4 do 11 godina sa blagom astmom. Sistemska izloženost flutikazon propionatu bila je slična za salmeterol/flutikazon propionat suspenziji za inhalaciju pod pritiskom sa pomagalom (107 pgh/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) i salmeterol/flutikazon propionat prahu za inhalaciju (DISKUS) (138 pg h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), ali niža za salmeterol/flutikazon propionat suspenziji za inhalaciju pod pritiskom (24 pgh/ml [95% CI: 9,6; 60,2]). Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična za salmeterol/flutikazon propionat suspenziji za inhalaciju pod pritiskom, salmeterol/flutikazon propionat suspenziji za inhalaciju pod pritiskom sa pomagalom za udisanje i salmeterol/flutikazon propionat prahu za inhalaciju (DISKUS) (126 pg h/mL [95% CI: 70, 225], 103 ph h/ml [95% CI: 54, 200] i 110 pg h/ml [95% CI: 55, 219]).

5.3. Prijetklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini bezbjednosni aspekti neškodljivosti primjene lijeka kod ljudi, na osnovu ispitivanja primjene salmeterola i flutikazon propionata, primjenjivanih odvojeno kod životinja, odnosili su se na djelovanja udružena sa potenciranim farmakološkim aktivnostima. U okviru reproduktivnih studija na životinjama, pokazano je da glukokortikoidi izazivaju malformacije (rascep nepca, malformacije skeleta). Međutim, rezultati ovih ispitivanja na životinjama izgleda da nisu od značaja za ljude, prilikom primjene preporučenih doza. Ispitivanja salmeterola na životinjama su pokazala embriofetalnu toksičnost samo pri izloženosti velikim koncentracijama. Nakon istovremene primjene, kod pacova su registrovani transpozicija umbilikalne arterije i nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti, pri dozama udruženim sa poznatim abnormalnostima koje izazivaju glukokortikoidi. Ni salmeterol-ksinafoat ni flutikazon propionat nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal. Kod velikog broja životinjskih vrsta izloženih svakodnevnom dejstvu tokom perioda od dvije godine, pokazalo se da norfluran (ne-CFC) potisni gas ne ispoljava toksične efekte prilikom primjene u velikim koncentracijama, koje značajno prevazilaze one koje bi trebalo da budu primjenjene kod pacijenata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Norfluran (HFA 134a)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Lijek nemojte stavljati u frižider niti ga zamrzavati.

Kontejner sadrži tečnost pod pritiskom. Ne izlagati temperaturama većim od 50°C, čuvati zaštićeno od direktne sunčeve svetlosti. Kontejner pod pritiskom ne treba bušiti, lomiti ili spaljivati, čak i u slučaju da je prividno prazan.

Kao i prilikom primjene drugih lijekova koji se nalaze u kontejneru pod pritiskom, terapijsko dejstvo lijeka može biti smanjeno ukoliko je kontejner hladan.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je aluminijski kontejner pod pritiskom zatvoren mjernim ventilom. Kontejner je postavljen u plastični raspršivač sa nastavkom za usta koji je zatvoren poklopcem lila (*Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma/u jednoj dozi*), ružičaste (*Flonseno, 25 mikrograma/125 mikrograma/u jednoj dozi*) ili ljubičaste boje (*Flonseno, 25 mikrograma/250 mikrograma/u jednoj dozi*). Jedan kontejner pod pritiskom sadrži 120 doza. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan inhaler pod pritiskom i Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br.12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br.12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma/u jednoj dozi, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, aluminijumski kontejner pod pritiskom (inhaler) sa 120 doza suspenzije za inhalaciju, u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10503/22 od 02.12.2024. god.

Flonseno, 25 mikrograma/125 mikrograma/u jednoj dozi, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, aluminijumski kontejner pod pritiskom (inhaler) sa 120 doza suspenzije za inhalaciju, u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10504/22 od 02.12.2024. god.

Flonseno, 25 mikrograma/250 mikrograma/u jednoj dozi, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom, aluminijumski kontejner pod pritiskom (inhaler) sa 120 doza suspenzije za inhalaciju, u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10505/22 od 02.12.2024. god.