

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Asaris[®]; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Asaris[®]; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Asaris[®]; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

INN: salmeterol, flutikazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Asaris; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna oslobođena doza sadrži:

50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterol-ksinafoata) i 100 mikrograma flutikazonpropionata

Asaris; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna oslobođena doza sadrži:

50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterol-ksinafoata) i 250 mikrograma flutikazonpropionata

Asaris; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna oslobođena doza sadrži:

50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterol-ksinafoata) i 500 mikrograma flutikazonpropionata

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Asaris; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna doza sadrži približno 13,3 mg laktoze, monohidrata.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna doza sadrži približno 13,2 mg laktoze, monohidrata.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna doza sadrži približno 12,9 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, podeljen.

60 doziranih (podeljenih) praškova u blisteru u plastičnom kućištu inhalacionog uređaja.

Potiskom plastičnog aktivatora iz blistera se oslobodi jedna doza leka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Lek Asaris je indikovano za redovnu terapiju astme, u slučaju kada je opravdana primena kombinovanog leka (dugodelujućeg beta-2 agonista i inhalacionog kortikosteroida):

- kod pacijenta kod kojih nije ostvarena adekvatna kontrola simptoma primenom inhalacionih kortikosteroida i primenom kratkodelujućih inhalacionih beta-2 agonista "po potrebi"

ili

- kod pacijenta kod kojih je već postignuta adekvatna kontrola simptoma primenom inhalacionih kortikosteroida i dugodelujućih beta-2 agonista.

Napomena: Primena leka Asaris u jačini od 50 mikrograma/100 mikrograma nije namenjena za terapiju odraslih i dece obolelih od teškog oblika astme.

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)

Lek Asaris je indikovao za simptomatsku terapiju pacijenata sa HOBP, sa $FEV_1 < 60\%$ od predviđene normalne vrednosti (pre primene bronhodilatatora) i postojanjem učestalih egzacerbacija bolesti u anamnezi uz pojavu izrazitih simptoma uprkos redovnoj primeni bronhodilatatorne terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Asaris je namenjen za inhalacionu upotrebu.

Pacijentima je potrebno objasniti da lek Asaris moraju da primenjuju svakodnevno, u cilju ostvarivanja optimalne koristi ove terapije, čak i u slučaju odsustva simptoma.

Potrebno je da stanje pacijenata bude redovno kontrolisano od strane lekara, kako bi jačina leka Asaris koja se primenjuje ostala optimalna i menjala se isključivo u skladu sa savetom lekara.

Pacijentima je potrebno primeniti lek Asaris u jačini koja sadrži dozu flutikazonpropionata koja odgovara težini njihovog oboljenja. Ukoliko individualne potrebe pacijenta zahtevaju primenu doza koje su izvan preporučenog režima doziranja, potrebno je propisati odgovarajuće doze beta-2 agoniste i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Astma

Odrasli i adolescenti uzrasta 12 i više godina:

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata primenjena dva puta dnevno

ili

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata primenjena dva puta dnevno

ili

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata primenjena dva puta dnevno.

Dozu treba titrirati na najmanju dozu kojom se održava efektivna kontrola simptoma astme. Ukoliko se kontrola simptoma održava korišćenjem najmanje jačine kombinacije primenjene dva puta dnevno, onda bi naredni korak mogao uključiti testiranje primene inhalacionog kortikosteroida kao monoterapije.

Alternativno, pacijenti kod kojih je potrebna primena dugodelujućih beta-2-agonista se mogu titrirati do primene leka Asaris jednom dnevno, ako bi, po mišljenju lekara koji propisuje lek, to bilo adekvatno za održavanje kontrole bolesti. U slučaju primene leka jednom dnevno, kod pacijenata sa pojavom simptoma u toku noći u anamnezi, dozu leka treba primeniti uveče, dok kod pacijenata koji u anamnezi imaju simptome koji se javljaju uglavnom u toku dana, dozu leka treba primeniti ujutru.

Kratkoročna probna primena leka Asaris može se razmotriti kao inicijalna terapija održavanja kod odraslih i adolescenata sa umerenim oblikom perzistentne astme (definisano kao pacijenti sa svakodnevnim simptomima, svakodnevnom primenom lekova za brzo ublažavanje simptoma i ograničenim protokom vazduha umerenog do teškog oblika) kod kojih je neophodno brzo uspostavljanje kontrole simptoma astme. U navedenim slučajevima, preporučena inicijalna doza je jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata primenjena dva puta dnevno. Nakon uspostavljanja kontrole astme, potrebno je ponovo proceniti primenjenu terapiju i razmotriti mogućnost primene inhalacionog kortikosteroida kao monoterapije kod pacijenata. Važno je redovno kontrolisanje stanja pacijenata nakon navedene promene terapije.

Nije pokazana jasna korist u poređenju sa inhalacionom primenom flutikazonpropionata, kao monoterapije, 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. Lek Asaris nije namenjen za inicijalno lečenje blagog oblika astme. Primena leka Asaris jačine 50 mikrograma/100 mikrograma nije odgovarajuća kod odraslih i dece obolele od teškog oblika astme; preporučuje se utvrđivanje odgovarajuće doze inhalacionog kortikosteroida pre primene bilo koje fiksne terapijske kombinacije koja može biti primenjena kod pacijenata sa teškim oblikom astme.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta 4 godine i više:

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata primenjena dva puta dnevno.

Maksimalna dozvoljena doza flutikazonpropionata primenom leka Asaris kod dece iznosi 100 mikrograma primenjena dva puta dnevno.

Nema dostupnih podataka o primeni fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat kod dece mlađe od 4 godine.

HOBP

Odrasli:

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata primenjena dva puta dnevno.

Posebne grupe pacijenata:

Nema potrebe za prilagođavanjem doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka o primeni fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Upotreba inhalatora

Uređaj se otvara i aktivira pomeranjem poluge. Nastavak za usta se potom postavlja u usta i obuhvati usnama. Doza leka se tada može inhalirati i uređaj zatvoriti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pogoršanje bolesti

Lek Asaris ne treba primenjivati u terapiji akutnih simptoma astme, kod kojih je potrebna primena bronhodilatatora brzog i kratkog dejstva. Ove pacijente treba savetovati da uvek imaju pri ruci lek koji koriste za ublažavanje akutnog napada astme.

Prilikom egzacerbacije bolesti kod pacijenata, ne treba otpočinjati primenu leka Asaris, kao ni prilikom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

U toku lečenja lekom Asaris mogu se javiti teški neželjeni događaji povezani sa astmom, kao i egzacerbacija astme. Pacijente treba savetovati da nastave sa primenom terapije, ali i da potraže savet lekara ukoliko se ne uspostavi kontrola simptoma astme ili dođe do pogoršanja astme nakon otpočinjanja primene leka Asaris.

Učestalija potreba za primenom leka za "ublažavanje simptoma" (tj. brzodelujućih bronhodilatatora) ili slabiji odgovor pacijenta na lek za "ublažavanje simptoma", ukazuje na nezadovoljavajuću kontrolu simptoma astme i u tom slučaju lekar treba da proceni stanje pacijenata.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme je potencijalno životno ugrožavajuće, pa je neophodno da se pacijenti podvrgnu hitnoj medicinskoj proceni stanja. Potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze kortikosteroida u terapiji.

Nakon uspostavljanja kontrole simptoma astme, može se razmotriti postepeno smanjenje doze leka Asaris. Važna je redovna procena stanja pacijenata prilikom smanjenja doze ove terapije. Treba primeniti najmanju efektivnu dozu leka Asaris (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata koji imaju hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) sa egzacerbacijama, tipično je indikovana terapija kortikosteroidima za sistemsku primenu, te ih zbog toga treba samo posavetovati da potraže medicinsku pomoć, ukoliko se njihovi simptomi pogoršaju dok su na terapiji lekom Asaris.

Kod pacijenata sa astmom, terapiju lekom Asaris ne treba naglo prekinuti zbog opasnosti od egzacerbacije bolesti. Doze ovog leka treba postepeno smanjivati, pod nadzorom lekara. Kod pacijenata sa HOBP, prekidanje terapije takođe može biti povezano sa simptomatskom dekompenzacijom i zbog toga, treba da se odvija pod nadzorom lekara.

Kao i prilikom primene svih drugih inhalacionih lekova koji sadrže kortikosteroide, lek Asaris treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća ili gljivičnim, virusnim ili drugim infekcijama disajnih puteva. Odgovarajuću terapiju treba odmah uvesti, ukoliko je indikovano.

Uticaj na kardiovaskularni sistem

U retkim slučajevima, lek Asaris može prouzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i atrijalnu fibrilaciju, kao i blago prolazno smanjenje koncentracije kalijuma u serumu prilikom primene velikih terapijskih doza. Lek Asaris treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim oboljenjima, poremećajima srčanog ritma, dijabetes melitusom, tireotoksikozom i nekorigovanom hipokalemijom ili kod pacijenata sa predispozicijom za malu koncentraciju kalijuma u serumu.

Hiperglikemija

Prijavljeni su veoma retki slučajevi povećanja koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.8), pa ovo treba imati u vidu prilikom propisivanja leka Asaris pacijentima sa dijabetes melitusom u istoriji bolesti.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i pri primeni drugih lekova inhalacionim putem i pri primeni leka Asaris može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma sa trenutnim pogoršanjem već otežanog disanja (tj. zviždanja u grudima i nedostatka vazduha) nakon primene inhalacione doze. U slučaju pojave paradoksalnog bronhospazma, treba odmah primeniti brzodelujući bronhodilatator. Primenu leka Asaris treba odmah prekinuti, proceniti stanje pacijenta i, ukoliko je potrebno, primeniti drugu terapijsku opciju.

Prijavljena su neželjena dejstva beta-2 agonista, kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, sa tendencijom da su prolaznog karaktera i da se smanjuju tokom redovne terapije lekovima iz ove grupe.

Sistemiški efekti kortikosteroida

Sistemiški efekti mogu se javiti prilikom primene bilo kog inhalacionog kortikosteroida, posebno prilikom primene velikih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Verovatnoća za pojavu navedenih efekata mnogo je manja nego pri oralnoj primeni kortikosteroida. Mogući sistemiški efekti uključuju *Cushing*-ov sindrom, kušingoidne karakteristike, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu, glaukom i znatno ređe - različite psihološke ili bihejvioralne efekte, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresiju, posebno kod dece (za informacije o sistemskim efektima inhalacionih kortikosteroida kod dece i adolescenata, videti podnaslov: *Pedijatrijska populacija*, u nastavku).

Zbog toga je važna redovna procena stanja pacijenta i smanjenje doze inhalacionog kortikosteroida na najmanju dozu kojom se postiže efektivno održavanje kontrole simptoma astme.

Produžena terapija pacijenata sa velikim dozama inhalacionih kortikosteroida, može imati za posledicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Veoma retki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize bili su prijavljeni i prilikom primene flutikazonpropionata u dozama između 500 i 1000 mikrograma. Okolnosti koje mogu potencijano inicirati nastanak akutne adrenalne krize uključuju traumu, hiruršku intervenciju, infekciju ili naglo smanjenje doze leka. Simptomi koji se javljaju nisu tipično određeni i mogu da uključuju anoreksiju, abdominalni bol, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenje nivoa svesti, hipoglikemiju i konvulzije. Tokom perioda stresa ili elektivnih hirurških intervencija, trebalo bi razmotriti dodatnu sistemsku primenu kortikosteroida.

Koristi od terapije inhalacionim flutikazonpropionatom treba da minimiziraju potrebu za oralnim kortikosteroidima, ali je moguće da pacijenti koji prelaze sa oralne terapije steroidima ostanu pod rizikom od oštećenja adrenalne rezerve tokom znatnog vremena. Zbog toga, terapiju kod ovih pacijenata treba primenjivati uz poseban oprez i redovno pratiti adrenokortikalnu funkciju. Pacijenti kod kojih je bila neophodna hitna primena velikih doza kortikosteroida, takođe mogu biti pod rizikom. Ovu mogućnost rezidualnog oštećenja treba uvek imati na umu u urgentnim i elektivnim situacijama kod kojih postoji verovatnoća da će izazvati stres, i mora se razmotriti mogućnost primene adekvatne kortikosteroidne terapije. Pre elektivnih procedura, za obim adrenalnog oštećenja može biti potrebna konsultacija lekara specijaliste.

Ritonavir može u velikoj meri povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Zbog toga, njihovu istovremenu primenu treba izbegavati, izuzev ukoliko potencijalna korist za pacijenta prevazilazi rizik od pojave sistemskih neželjenih efekata kortikosteroida. Takođe postoji povećana opasnost od pojave sistemskih efekata prilikom istovremene primene flutikazonpropionata sa drugim snažnim inhibitorima CYP3A (videti odeljak 4.5).

Pojava pneumonije kod pacijenata sa HOBP

Povećana učestalost pojave pneumonije, uključujući pojavu pneumonije koja zahteva hospitalizaciju, zabeležena je kod pacijenata sa HOBP koji su primali kortikosteroide putem inhalacije. Pojedini podaci ukazuju na povećan rizik od pojave pneumonije udružen sa povećanjem doze kortikosteroida, međutim navedeno nije definitivno pokazano u okviru svih ispitivanja.

Ne postoje uverljivi klinički pokazatelji intraklasnih razlika u pogledu rizika za pojavu pneumonije između različitih inhalacionih kortikosteroida.

Lekari treba pažljivo da prate mogući razvoj pneumonije kod pacijenata sa HOBP s obzirom na to da se kliničke manifestacije takvih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacija HOBP.

Faktori rizika za nastanak pneumonije kod pacijenata sa HOBP uključuju aktivne pušače, stariju životnu dob, nisku vrednost indeksa telesne mase (BMI) i teži oblik HOBP.

Interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4

Istovremena primena sistemskog antimikotika ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. Ovo može dovesti do povećanja učestalosti pojave sistemskih efekata (npr. produženja QTc-intervala i palpitacija). Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu terapije ketokonazolom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, osim ukoliko korist od terapije salmeterolom prevazilazi potencijalno povećan rizik od njegovih sistemskih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

Poremećaji vida

Moguća je pojava poremećaja vida prilikom sistemske i topikalne primene kortikosteroida. Ukoliko pacijent ima simptome kao što su zamagljen vid ili druge poremećaje vida, treba ga uputiti oftalmologu u cilju procene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili retka oboljenja kao što je centralna serozna horioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koja su zabeležena nakon sistemske i topikalne primene kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti mlađi od 16 godina života koji koriste velike doze flutikazonpropionata (obično ≥ 1000 mikrograma/dan) mogu se nalaziti pod posebnim rizikom. Sistemski efekti mogu se javiti posebno prilikom primene visokih doza flutikazonpropionata propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Moguća sistemska neželjena dejstva uključuju *Cushing*-ov sindrom, kušingoidne karakteristike, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu i usporeni rast i razvoj kod dece i adolescenata, a ređe i različite psihološke ili bihevioralne efekte, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti upućivanje takvog deteta ili adolescenta pedijatru specijalisti za lečenje respiratornih poremećaja kod dece.

Preporučuje se redovno praćenje i kontrola telesne visine kod dece koja su na produženom lečenju inhalacionim kortikosteroidom. **Potrebno je smanjenje doze inhalacionog kortikosteroida na najmanju dozu kojom se postiže efektivno održavanje kontrole simptoma astme.**

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Asaris; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna doza sadrži približno 13,3 mg laktoze, monohidrata.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna doza sadrži približno 13,2 mg laktoze, monohidrata.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna doza sadrži približno 12,9 mg laktoze, monohidrata.

Navedena količina obično ne prouzrokuje probleme kod osoba sa intolerancijom na laktozu. Pomoćna supstanca laktoza sadrži malu količinu proteina mleka, koji mogu izazvati alergijsku reakciju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena beta-adrenergičkih blokatora može oslabiti ili antagonizovati dejstvo salmeterola. Zbog toga, treba izbegavati primenu i selektivnih i neselektivnih beta-blokatora, osim ukoliko ima ubedljivih medicinskih razloga za njihovu primenu.

Primena beta-2 agonista (kao što je salmeterol) može dovesti do pojave potencijalno teške hipokalemije. Poseban oprez savetuje se kod pacijenata sa akutnom teškom astmom, pošto navedeno neželjeno dejstvo može biti pojačano istovremenom primenom derivata ksantina, kortikosteroida ili diuretika sa beta-2 agonistima.

Istovremena primena drugih lekova koji sadrže beta-adrenergičke agoniste, može dovesti do aditivnih efekata.

Flutikazonpropionat

Pod uobičajenim uslovima, postižu se male koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nakon inhalacione primene, usled ekstenzivnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i visokog sistemskog klirensa u crevima i jetri, posredovanog citohromom P450 enzimom CYP3A4. Stoga je malo verovatno da flutikazonpropionat uzrokuje klinički značajne interakcije, pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima.

U ispitivanju interakcija intranazalno primenjenog flutikazonpropionata kod zdravih ispitanika, ritonavir (veoma snažan inhibitor citohrom P450 enzima CYP3A4) primenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećao je koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što je dovelo do značajnog smanjenja koncentracija kortizola u serumu. Nema informacija o navedenoj interakciji kod inhalaciono

primenjenog flutikazonpropionata, ali se očekuje značajno povećanje koncentracija flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi *Cushing*-ovog sindroma i supresije nadbubrega. Treba izbegavati primenu navedene kombinacije, izuzev ukoliko korist od primene glukokortikoida prevazilazi povećani rizik od njegovih sistemskih neželjenih dejstava.

U okviru male studije kod zdravih dobrovoljaca, ketokonazol (nešto slabiji inhibitor CYP3A), povećao je izloženost ispitanika flutikazonpropionatu za 150%, nakon jednokratne inhalacije. Ovo je dovelo do većeg smanjenja koncentracije kortizola u plazmi, nego pri monoterapiji flutikazonpropionatom. Takođe se očekuje da istovremena primena drugih snažnih inhibitora CYP3A (kao što je itraconazol i lekovi koji sadrže kobicistat) i umerenih inhibitora CYP3A (kao što je eritromicin), povećava sistemsku izloženost flutikazonpropionatu, a time i rizik od pojave njegovih sistemskih neželjenih dejstava. Istovremenu primenu treba izbegavati osim u slučajevima kada korist od primene terapije prevazilazi povećan rizik od nastanka sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida i u tom slučaju pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

Salmeterol

Snažni CYP3A4 inhibitori

Istovremena primena ketokonazola (u dozi od 400 mg oralno, jednom dnevno) i salmeterola (u dozi od 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 C_{max} i 15 puta PIK). Navedeno može imati za posledicu povećanje učestalosti drugih sistemskih dejstava terapije salmeterolom (npr. produženje QTc intervala i palpitacije) u poređenju sa pojedinačnom primenom salmeterola ili ketokonazola (videti odeljak 4.4).

Nije zabeležena pojava klinički značajnog dejstva na krvni pritisak, srčanu frekvenciju, koncentraciju glukoze i kalijuma u krvi. Istovremena primena salmeterola i ketokonazola nije povećala poluvreme eliminacije salmeterola niti je povećana akumulacija salmeterola prilikom ponovljenog doziranja.

Potrebno je izbegavati istovremenu primenu ketokonazola, osim ukoliko korist od primene leka prevazilazi potencijano povećan rizik za nastanak sistemskih neželjenih dejstava terapije salmeterolom. Verovatno postoji sličan rizik od pojave interakcije prilikom primene drugih snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. itraconazol, telitromicin, ritonavir).

Umereni CYP3A4 inhibitori

Istovremena primena eritromicina (u dozi od 500 mg, oralno, tri puta dnevno) i salmeterola (u dozi od 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 C_{max} i 1,2 puta PIK). Istovremena primena salmeterola sa eritromicinom nije bila povezana sa pojavom teških neželjenih dejstava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka koji se odnose na trudnice (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazuje da primena leka Asaris nije povezana sa malformativnom ili feto/neonatalnom toksičnošću.

Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost nakon primene agonista beta-2 adrenergičnih receptora i glukokortikosteroida (videti odeljak 5.3).

Primenu leka Asaris u periodu trudnoće treba razmotriti samo ukoliko je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika po fetus.

U terapiji trudnica treba primenjivati najmanju efektivnu dozu flutikazonpropionata koja je potrebna za održanje adekvatne kontrole astme.

Dojenje

Nije poznato da li se salmeterol i flutikazonpropionat, odnosno njihovi metaboliti, izlučuju u majčino mleko.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se salmeterol, flutikazonpropionat i njihovi metaboliti izlučuju u mleko ženki pacova.

Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad/odojčad. Neophodno je doneti odluku o prekidu dojenja ili o prekidu terapije lekom Asaris uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije kod žene koja doji.

Plodnost

Nema podataka o primeni salmeterola i flutikazonpropionata kod ljudi. Međutim, ispitivanja sprovedena na životinjama nisu pokazala uticaj salmeterola ili flutikazonpropionata na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Asaris nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

S obzirom na to da lek Asaris sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, vrsta i težina neželjenih dejstava može biti povezana sa svakom od aktivnih supstanci leka. Nema slučajeva pojave dodatnih neželjenih događaja, koja se javljaju nakon istovremene primene navedenih aktivnih supstanci leka.

Neželjena dejstva povezana sa primenom kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat navedena su u nastavku, prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka). Učestalost pojave neželjenih dejstava dobijena je na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja. Incidenca pojave neželjenih dejstava prilikom primene placeba nije uzeta u obzir.

Klasa sistemima organa	Neželjeni događaj	Učestalost
Infekcije i infestacije	Kandidijaza usne duplje i ždrela	Često
	Pneumonija (kod pacijenata sa HOBP)	Često ^{1,3,5}
	Bronhitis	Često ^{1,3}
	Ezofagealna kandidijaza	Retko
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti sa sledećim simptomima:	
	Reakcije preosetljivosti na koži	Povremeno
	Angioedem (uglavnom lica kao i orofaringealni edem)	Retko
	Respiratorni simptomi (dispneja)	Povremeno
	Respiratorni simptomi (bronhospazam)	Retko
	Anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	Retko
Endokrini poremećaji	Cushing-ov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalna supresija, usporenje rasta kod dece i adolescenata, smanjena mineralna gustina kostiju	Retko ⁴
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalemija	Često ³
	Hiperglikemija	Povremeno ⁴
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost	Povremeno

	Poremećaji spavanja	Povremeno
	Promene ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i iritabilnost (pretežno kod dece)	Retko
	Depresija, agresija (pretežno kod dece)	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često ¹
	Tremor	Povremeno
Poremećaji oka	Katarakta	Povremeno
	Glaukom	Retko ⁴
	Zamagljen vid	Nepoznato ⁴
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno
	Tahikardija	Povremeno
	Srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)	Retko
	Fibrilacija pretkomora	Povremeno
	Angina pectoris	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nazofaringitis	Veoma često ^{2,3}
	Nadražaj ždrela	Često
	Promuklost / disfonija	Često
	Sinuzitis	Često ^{1,3}
	Paradokсни bronhospazam	Retko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kontuzije	Često ^{1,3}
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi mišića	Često
	Traumatske frakture	Često ^{1,3}
	Artralgija	Često
	Mialgija	Često

^{1.} Često zabeleženi u placebo grupi ispitanika

^{2.} Veoma često zabeleženi u placebo grupi ispitanika

^{3.} Zabeleženi tokom 3 godine u HOBP studiji

^{4.} Videti odeljak 4.4

^{5.} Videti odeljak 5.1

Opis odabranih neželjenih reakcija

Zabeležena su farmakološka neželjena dejstva terapije beta-2 agonistom, kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, ali ova dejstva pokazuju tendenciju prolaznog karaktera i smanjuju se redovnom primenom terapije.

Kao i pri inhalacionoj primeni drugih lekova, tako i pri primeni leka Asaris, može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma sa trenutnim pogoršanjem vizinga (zviždanja u grudima) i otežanog disanja

nakon primene doze. U slučaju pojave paradoksalnog bronhospazma, treba odmah primeniti brzodelujući bronhodilatator. Primenu leka Asaris treba odmah prekinuti, proceniti stanje pacijenta i primeniti drugu terapijsku opciju, ukoliko je potrebno.

Zbog aktivne supstance flutikazonpropionat, kod pojedinih pacijenata može doći do pojave promuklosti i kandidijaze usne duplje i ždrela, retko i ezofagusa. Promuklost i pojava kandidijaze usne duplje i ždrela mogu se ublažiti ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zuba nakon upotrebe leka. Simptomatska kandidijaza usne duplje i ždrela može se lečiti antifungalnim preparatima sa lokalnim dejstvom, pri čemu se nastavlja sa upotrebom leka Asaris.

Pedijatrijska populacija

Moguća sistemska dejstva uključuju *Cushing*-ov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalnu supresiju, usporenje rasta kod dece i adolescenata (videti odeljak 4.4). Kod dece se takođe mogu javiti anksioznost, poremećaji sna i poremećaji ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Na osnovu kliničkih ispitivanja nema dostupnih podataka o predoziranju fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat. U daljem tekstu navedeni su podaci o predoziranju za obe aktivne supstance leka:

Simptomi i znaci predoziranja salmeterolom su: vrtoglavica, povećanje sistolnog krvnog pritiska, tremor, glavobolja i tahikardija; ukoliko je neophodno obustaviti dalju terapiju lekom Asaris, zbog predoziranja komponentom salmeterol (beta-agonista), potrebno je razmotriti adekvatnu zamenu ove terapije tj. primenu steroidne terapije. Pored toga, može doći do pojave hipokalemije, i zbog toga je potrebno pratiti koncentraciju kalijuma u krvi i razmotriti nadoknadu kalijuma.

Akutno predoziranje flutikazonpropionatom: akutna inhalacija flutikazonpropionata u dozi koja premašuje preporučenu, može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije; ovo ne zahteva hitno delovanje s obzirom na to da se adrenalna funkcija normalizuje nakon nekoliko dana, što se potvrđuje određivanjem kortizola u plazmi.

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

U slučaju i akutnog i hroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, terapiju lekom Asaris treba nastaviti uz primenu odgovarajućih doza za kontrolu simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; Adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugim lekovima, isključujući antiholinergike

ATC kod: R03AK06

Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Lek Asaris sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji ispoljavaju različite mehanizme dejstva. U daljem tekstu, razmotreni su mehanizmi dejstva obe aktivne supstance ovog leka:

Salmeterol:

Salmeterol je selektivni agonista beta-2 adrenergičnih receptora dugog dejstva (12 sati) koji ima dugi bočni lanac koji se vezuje za egzo-lokus receptora.

Salmeterol obezbeđuje duže trajanje bronhodilatacije, koja traje najmanje 12 sati, u odnosu na preporučene doze konvencionalnih beta-2 agonista kratkog dejstva.

Flutikazonpropionat:

Flutikazonpropionat primenjen putem inhalacije u preporučenim dozama poseduje glukokortikoidno antiinflamatorno dejstvo na nivou pluća, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjenja egzacerbacija astme, bez neželjenih dejstava koja se zapažaju kada se kortikosteroidi primenjuju sistemski.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička ispitivanja fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u terapiji astme:

Ispitivanje u trajanju od 12 meseci (engl. *Gaining Optimal Asthma Control* - GOAL) sprovedeno kod 3416 odraslih pacijenata i adolescenata sa perzistentnom astmom, upoređivalo je bezbednost i efikasnost terapije fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat i monoterapije inhalacionim kortikosteroidom (flutikazonpropionat), radi utvrđivanja da li se ciljevi terapije astme mogu postići. Lečenje je intenzivirano svakih 12 nedelja do postizanja ****potpune kontrole** ili do primene najveće doze ispitivanog leka. Ispitivanje GOAL je pokazalo da je više pacijenata lečenih fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat postiglo kontrolu astme nego pacijenata koji su lečeni samo inhalacionim kortikosteroidom (engl. *inhaled corticosteroid*, ICS) i to uz ostvarenje kontrole pri manjoj dozi kortikosteroida.

***Dobro kontrolisana** astma postizana je brže primenom fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat, nego primenom samo ICS. Vreme trajanja lečenja za koje je 50% ispitanika postiglo prvu pojedinačnu **dobro kontrolisanu** nedelju, iznosilo je 16 dana u grupi koja je primala fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat, u poređenju sa 37 dana u grupi koja je primala samo ICS. U podgrupi astmatičara koji prethodno nisu lečeni steroidima, vreme do postizanja pojedinačne **dobro kontrolisane** nedelje iznosilo je 16 dana u grupi koja je primala fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat, u poređenju sa 23 dana u grupi koja je primala samo ICS.

Ukupni rezultati ispitivanja su pokazali:

Procenat pacijenata koji su ostvarili *dobro kontrolisanu i **potpuno kontrolisanu astmu u toku 12 meseci				
Lečenje pre ispitivanja	Salmeterol/ FP		FP	
	dobro kontrolisana	potpuno kontrolisana	dobro kontrolisana	potpuno kontrolisana
Bez ICS (samo SABA)	78%	50%	70%	40%

Mala doza ICS (≤ 500 mikrograma/dan BDP ili ekvivalentna doza drugog ICS)	75%	44%	60%	28%
Srednja doza ICS (> 500 -1000 mikrograma/dan BDP ili ekvivalentna doza drugog ICS)	62%	29%	47%	16%
Zbirni rezultati 3 terapijska nivoa	71%	41%	59%	28%

FP: flutikazonpropionat; **SABA:** kratkodjelujući beta-agonist (engl. *short acting beta-agonist*); **BDP:** beklometazondipropionat; **ICS:** inhalacioni kortikosteroid (engl. *inhaled corticosteroids*).

**Dobro kontrolisana astma:* 2 dana ili manje sa skorom simptoma većim od 1 (skor simptoma od 1 je definisan kao „simptomi tokom jednog kratkog perioda u toku dana“), upotreba kratkodjelujućih beta-2 agonista tokom 2 dana ili manje i 4 puta nedeljno ili manje, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog ekspirijumskog protoka, odsustvo buđenja tokom noći, bez egzacerbacija i bez neželjenih dejstava koja zahtevaju promenu terapije.

***Potpuno kontrolisana astma:* nema simptoma, nema upotrebe kratkodjelujućih beta-2 agonista, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog ekspirijumskog protoka, odsustvo buđenja tokom noći, bez egzacerbacija i bez neželjenih dejstava koja zahtevaju promenu terapije.

Rezultati navedenog ispitivanja ukazuju da se fiksna kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/100 mikrograma dva puta dnevno može razmotriti kao inicijalna terapija održavanja kod pacijenata sa umerenom perzistentnom astmom kod kojih je ostvarivanje brze kontrole astme od suštinskog značaja (videti odeljak 4.2).

Dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje sa paralelnim grupama, sprovedeno kod 318 pacijenata sa perzistentnom astmom, starosti ≥ 18 godina, procenjivalo je bezbednost i podnošljivost primene dve inhalacije fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat dva puta dnevno (dvostruka doza) u toku dve nedelje. Navedeno ispitivanje je pokazalo da je dupliranje inhalacija za svaku jačinu fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u trajanju do 14 dana dovelo do malog povećanja neželjenih događaja povezanih sa primenom beta-agoniste (tremor: 1 pacijent [1%] u odnosu na 0, palpitacije: 6 [3%] u odnosu na 1 [$< 1\%$], mišićni grčevi: 6 [3%] u odnosu na 1 [$< 1\%$]) kao i sličnu incidencu neželjenih događaja povezanih sa primenom inhalacionog kortikosteroida (npr. oralna kandidijaza: 6 [6%] u odnosu na 16 [8%]; promuklost: 2 [2%] u odnosu na 4 [2%]) u poređenju sa jednom inhalacijom dva puta dnevno. Malo povećanje neželjenih događaja povezanih sa primenom beta-agonista treba uzeti u obzir ukoliko lekar razmatra udvostručenje doze fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat kod odraslih pacijenata kojima je potrebna primena dodatne kratkoročne (do 14 dana) inhalacione kortikosteroidne terapije.

Klinička ispitivanja fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u terapiji HOBP

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje koje je procenjivalo dejstvo terapije fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat (Diskus inhalator) u dozi od 50 mikrograma/500 mikrograma dva puta dnevno, salmeterol (Diskus) u dozi od 50 mikrograma dva puta dnevno, flutikazonpropionat (FP) (Diskus) u dozi od 500 mikrograma dva puta dnevno ili placebo na mortalitet usled bilo kog uzroka kod pacijenata sa HOBP. Pacijenti sa HOBP sa početnim (pre primene bronhodilatatora) $FEV_1 < 60\%$ od predviđene normalne vrednosti su randomizovani u jednu od grupa (dvostruko slepo). Tokom ispitivanja, pacijentima je bilo dozvoljeno da koriste uobičajenu terapiju za HOBP, sa izuzetkom ostalih inhalacionih kortikosteroida, dugodelujućih bronhodilatatora i dugodelujućih sistemskih kortikosteroida. Status preživljavanja je utvrđen u periodu od 3 godine kod svih pacijenata, bez obzira na prestanak terapije lekovima korišćenim u ispitivanju. Primarni parametar praćenja je bilo smanjenje mortaliteta usled bilo kog uzroka tokom 3 godine kod primene fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/ flutikazonpropiona t 50/500 N=1533
Mortalitet usled bilo kog uzroka u toku 3 godine				
Broj smrtnih ishoda	231	205	246	193

(%)	(15,2%)	(13,5%)	(16,0%)	(12,6%)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na placebo (CIs) p vrednost	N/P	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
<i>Hazard ratio</i> Fiksna kombinacija salmeterol/ FP (Diskus) 50/500 u odnosu na pojedinačne komponente (CIs) p vrednost	N/P	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/P
		0,481	0,007	

¹ p-vrednost nije značajna nakon prilagođavanja za 2 međuanalize poređenja primarne efikasnosti u okviru *log-rank* analize stratifikovane prema pušačkom statusu

N/P – nije primenljivo

CI (engl. *confidence interval*) – interval pouzdanosti

Postojao je trend poboljšanja preživljavanja kod ispitanika lečenih fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa placebom tokom 3 godine, međutim postignuti nivo nije bio statistički značajan $p \leq 0,05$.

Tokom 3 godine, procenat pacijenata koji su umrli usled uzroka povezanih sa HOBP je bio: 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za flutikazonpropionat i 4,7% za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat.

Srednja vrednost broja umerenih do teških egzacerbacija godišnje značajno je smanjena primenom fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa terapijom salmeterolom, FP i placebom (srednja vrednost u grupi u kojoj je primenjena fiksna kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat je 0,85 u poređenju sa 0,97 u grupi u kojoj je primenjen salmeterol, 0,93 u grupi u kojoj je primenjen FP i 1,13 u grupi u kojoj je primenjen placebo). Navedeno dovodi do 25% smanjenja u broju umerenih do teških egzacerbacija (95% CI: 19% do 31%; $p < 0,001$) u poređenju sa placebom, 12% u poređenju sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%, $p = 0,002$) i 9% u poređenju sa FP (95% CI: 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol i FP značajno smanjuju broj egzacerbacija u poređenju sa placebom za 15% (95% CI: 7% do 22%; $p < 0,001$), odnosno 18% (95% CI: 11% do 24%; $p < 0,001$).

Kvalitet života povezan sa zdravljem, određen pomoću *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRO) je poboljšan u svim grupama koje su primale aktivnu terapiju u poređenju sa placebom. Prosečno poboljšanje tokom tri godine za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa placebom bilo je -3,1 jedinice (95% CI: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$), u poređenju sa salmeterolom bilo je -2,2 jedinice ($p < 0,001$) i u poređenju sa FP bilo je -1,2 jedinice ($p = 0,017$). Smanjenje za 4 jedinice se smatra klinički značajnim.

Procenjena verovatnoća da se u toku 3 godine javi pneumonija kao neželjeni događaj bila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat (*hazard ratio* za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,64; 95% CI: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Nije bilo povećanja broja smrtnih slučajeva povezanih sa pneumonijom; smrtnih slučajeva tokom terapije koji su ocenjeni kao primarno prouzrokovani pneumonijom bilo je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP i 8 za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat. Nema značajne razlike u verovatnoći pojave preloma kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4 % FP i 6,3% fiksna kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat; odnos rizika za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,22; 95% CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

Placebo kontrolisana klinička ispitivanja, tokom 6 i 12 meseci, su pokazala da redovna upotreba fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/500 mikrograma poboljšava funkciju pluća i smanjuje nedostatak vazduha kao i primenu lekova za ublažavanje tegoba.

Ispitivanja SCO40043 i SCO100250 su bila randomizovana, dvostruko slepa, replikaciona ispitivanja (engl. *replicate studies*) na paralelnim grupama kojima je poređeno dejstvo fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno (navedena doza nije odobrena za terapiju HOBP u Evropskoj uniji) sa salmeterolom u dozi od 50 mikrograma dva puta dnevno na godišnju stopu umerenih/teških egzacerbacija, kod ispitanika sa HOBP sa FEV₁ manjim od 50% predviđene vrednosti i anamnezom egzacerbacija. Umerene/teške egzacerbacije bile su definisane kao pogoršanje simptoma koje zahteva primenu terapije oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju pacijenata.

Ispitivanja su obuhvatala uvodni period od 4 nedelje, otvorenog tipa, tokom koga je kod svih ispitanika primenjivan salmeterol/FP u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma u cilju standardizacije farmakoterapije HOBP i stabilizacije oboljenja pre randomizacije na slepo ispitivanje leka tokom 52 nedelje. Ispitanici su bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupu u kojoj je primenjivan salmeterol/FP u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma (ukupno ITT (engl. *intention to treat*) n=776) ili u grupu u kojoj je primenjivan salmeterol (ukupno ITT n=778). Pre uvodnog perioda, ispitanici su prekinuli sa primenom prethodne terapije HOBP, izuzev kratkododelujućih bronhodilatatora. Istovremena inhalaciona primena dugodelujućih bronhodilatatora (beta-2 agonista i antiholinergika), kombinovane terapije ipratropijum/salbutamol, oralnih beta-2 agonista i preparata teofilina nije bila dozvoljena tokom perioda primene terapije. U terapiji akutnih egzacerbacija HOBP bila je dozvoljena primena oralnih kortikosteroida i antibiotika, uz posebne smernice za primenu. Tokom ispitivanja, ispitanici su primenjivali salbutamol prema potrebi.

Rezultati oba ispitivanja pokazali su da je terapija fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma dovela do značajnog smanjenja godišnje stope umerenih/teških egzacerbacija HOBP u poređenju sa salmeterolom (SCO40043: 1,06 odnosno 1,53 po ispitaniku godišnje, odnos stopa 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83; p<0,001; SCO100250: 1,10 odnosno 1,59 po ispitaniku godišnje, odnos stopa 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83; p<0,001). Zaključci u vezi sa sekundarnim merilima efikasnosti (vreme do pojave prve umerene/teške egzacerbacije, godišnja stopa egzacerbacija koje zahtevaju primenu oralne kortikosteroidne terapije, jutarnji FEV₁ (pre primene doze leka)) dali su značaju prednost primeni fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno u odnosu na primenu salmeterola. Profili neželjenih događaja bili su slični, sa izuzetkom veće učestalosti pneumonija i poznatih lokalnih neželjenih dejstava (kandidijaza i disfonija) u grupi u kojoj je primenjivana fiksna kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno u poređenju sa salmeterolom. U grupi u kojoj je primenjivana fiksna kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno kod 55 (7%) ispitanika prijavljeni su događaji povezani sa pneumonijom i kod 25 (3%) ispitanika u grupi u kojoj je primenjivan salmeterol. Povećana učestalost prijava pneumonije prilikom primene fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno se čini sličnog obima kao i učestalost prijavljena nakon terapije fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/500 mikrograma dva puta dnevno u TORCH ispitivanju.

Astma

Multicentrično ispitivanje salmeterola kod astme (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART*)

Multicentrično ispitivanje salmeterola kod astme (SMART) je bilo ispitivanje u trajanju od 28 nedelja, sprovedeno u SAD, kojim je procenjivana bezbednost 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 značajno povećanje broja smrtnih ishoda povezanih sa astmom kod pacijenata koji su primenjivali salmeterol (13 smrtnih ishoda od 13176 pacijenata kojima je primenjen salmeterol u odnosu na 3 smrtna ishoda od 13179 pacijenata kojima je primenjen placebo). Studija nije bila osmišljena da proceni uticaj istovremene primene inhalacionih kortikosteroida, i samo 47% ispitanika je prijavilo upotrebu inhalacionih kortikosteroida na početku ispitivanja.

Bezbednost i efikasnost primene salmeterol-FP u odnosu na primenu FP kao monoterapije u terapiji astme

Sprovedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 nedelja kako bi se uporedila bezbednost i efikasnost salmeterol-FP u odnosu na FP kao monoterapiju, jedno kod odraslih i adolescenata (AUSTRI ispitivanje), a drugo kod pedijatrijskih ispitanika uzrasta 4-11 godina (VESTRI ispitivanje). U oba ispitivanja, uključeni ispitanici su imali umerenu do tešku perzistentnu astmu i ranije su bili hospitalizovani usled astme ili su u prethodnih godinu dana imali egzacerbaciju astme. Primarni cilj svakog od navedenih ispitivanja bio je da se odredi da li je dodatak dugodelujućeg beta-2 agoniste na terapiju inhalacionim kortikosteroidom (salmeterol-FP) neinferioran u odnosu na monoterapiju inhalacionim kortikosteroidom (FP) u pogledu rizika od pojave ozbiljnih događaja povezanih sa astmom (hospitalizacije usled astme, endotrahealna intubacija ili smrtni ishod). Sekundarni cilj efikasnosti navedenih ispitivanja je bio da se proceni da li je primena kombinovane terapije inhalacionog kortikosteroida/dugodelujućeg beta-2 agoniste (salmeterol-FP) bila superiorna u odnosu na monoterapiju inhalacionim kortikosteroidom (FP) u pogledu teških egzacerbacija astme (definisano kao pogoršanje astme koje zahteva upotrebu sistemskih kortikosteroida u periodu od najmanje 3 dana ili hospitalizaciju pacijenta ili odlazak u službu hitne pomoći usled astme koja zahteva primenu sistemskih kortikosteroida).

Ukupno 11679 ispitanika u AUSTRI ispitivanju i 6208 ispitanika u VESTRI ispitivanju je bilo randomizovano i primalo je terapiju. Za primarni parametar praćenja bezbednosti, neinferiornost je postignuta u oba ispitivanja (videti tabelu ispod).

Ozbiljni događaji povezani sa astmom u 26-nedeljnim ispitivanjima AUSTRI i VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Kompozitni parametar praćenja (hospitalizacija usled astme, endotrahealna intubacija ili smrtni ishod)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP <i>hazard ratio</i> (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrtni ishod	0	0	0	0
Hospitalizacija usled astme	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

^a Ukoliko je dobijena gornja vrednost 95%CI procenjena za relativni rizik manja od 2,0, neinferiornost je bila postignuta.

^b Ukoliko je dobijena gornja vrednost 95% CI procenjena za relativni rizik manja od 2,675, neinferiornost je bila postignuta.

Za sekundarni parametar praćenja efikasnosti, zabeležena je redukcija u vremenu do pojave prve egzacerbacije astme pri primeni kombinacije salmeterol-FP u odnosu na primenu FP monoterapije u oba ispitivanja; međutim samo rezultati dobijeni u oviru AUSTRI ispitivanja su statistički značajni:

	AUSTRI		VESTRI	
	salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Broj ispitanika sa egzacerbacijom astme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/ FP <i>hazard ratio</i> (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pedijatrijska populacija:

U ispitivanju SAM101667, kod 158 dece uzrasta 6-16 godina sa simptomatskom astmom, kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat bila je jednako efikasna u pogledu kontrole simptoma i funkcije pluća kao i udvostručena doza flutikazonpropionata. Navedeno ispitivanje nije bilo dizajnirano za ispitivanje efekta na egzacerbacije.

U ispitivanju koje je trajalo 12 nedelja, sprovedenom kod dece uzrasta 4 do 11 godina [n=257], koja su lečena ili kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50 mikrograma/100 mikrograma dva puta dnevno ili kombinovanom primenom 50 mikrograma salmeterola + 100 mikrograma flutikazonpropionata i to oba leka dva puta dnevno, pokazano je da primena obe terapijske opcije dovodi do povećanja brzine maksimalnog ekspirijumskog protoka za 14%, do poboljšanja skora za simptome i do smanjenja upotrebe salbutamola kao leka za brzo ublažavanje simptoma. Između upoređivanih terapijskih opcija, nije bilo razlika u parametrima bezbednosti.

U ispitivanju koje je trajalo 12 nedelja, sprovedenom kod dece uzrasta 4 do 11 godina [n=203] randomizovane u paralelne grupe i koja su imala perzistentnu astmu i simptome uz terapiju inhalacionim kortikosteroidom, bezbednost je bila primaran cilj. Dece su koristila ili salmeterol/flutikazonpropionat (u dozi od 50 mikrograma/100 mikrograma) ili flutikazonpropionat (100 mikrograma) kao monoterapiju, dva puta dnevno.

Dvoje dece koja su primala salmeterol/flutikazonpropionat i petoro dece koja su primala monoterapiju flutikazonpropionatom prekinulo je ispitivanje usled pogoršanja astme. Nakon 12 nedelja, nijedno dete u bilo kojoj od terapijskih grupa nije imalo neuobičajeno male vrednosti izlučenog kortizola u 24-časovnom urinu. Nije bilo drugih razlika u bezbednosnim profilima između terapijskih grupa.

Primena lekova koji sadrže flutikazonpropionat u terapiji astme tokom trudnoće

Korišćenjem elektronskih zdravstvenih podataka iz Velike Britanije, sprovedeno je opservaciono, retrospektivno, epidemiološko kohortno ispitivanje u cilju procene rizika za nastanak ozbiljnih kongenitalnih malformacija nakon izloženosti u prvom trimestru trudnoće inhalacionom flutikazonpropionatu kao monoterapiji i salmeterol/flutikazonpropionatu u odnosu na inhalacione kortikosteroide koji nisu sadržali flutikazonpropionat. U okviru studije nije bilo placebo kontrole.

U okviru astma grupe sačinjene od 5362 trudnoće koje su bile izložene inhalacionim kortikosteroidima u prvom trimestru, ustanovljeno je da je u 131 trudnoći dijagnostikovana ozbiljna kongenitalna malformacija; 1612 (30%) je bilo izloženo flutikazonpropionatu ili salmeterol/flutikazonpropionatu od kojih je dijagnoza ozbiljne kongenitalne malformacije identifikovana u 42 trudnoće. Prilagođen odnos verovatnoće za dijagnozu ozbiljnih kongenitalnih malformacija u prvoj godini bio je 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) pri izloženosti flutikazonpropionatu u odnosu na izloženost drugim inhalacionim kortikosteroidima (isključujući flutikazonpropionat) kod trudnica sa umerenom astmom i 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) kod trudnica sa značajnom do teškom astmom. Nije identifikovana razlika u riziku za nastanak ozbiljne kongenitalne malformacije nakon izloženosti flutikazonpropionatu kao monoterapiji u odnosu na salmeterol/flutikazonpropionat u prvom trimestru trudnoće. Apsolutni rizik od pojave ozbiljnih kongenitalnih malformacija kod astme različite težine varira između 2,0 i 2,9 na 100 trudnoća koje su bile izložene flutikazonpropionatu što je uporedivo sa rezultatima ispitivanja 15840 trudnoća koje nisu bile izložene terapiji za lečenje astme na osnovu baze podataka iz opšte prakse (*General Practice Research Database*) (2,8 ozbiljnih kongenitalnih malformacija na 100 trudnoća).

5.2. Farmakokinetički podaci

U pogledu farmakokinetike, svaka komponenta može se posmatrati odvojeno.

Salmeterol:

Salmeterol deluje lokalno u plućima pa se na osnovu koncentracije u plazmi ne može predvideti terapijsko dejstvo. Osim toga, postoji veoma malo dostupnih podataka u vezi sa farmakokinetikom salmeterola zbog

tehničkih poteškoća u određivanju koncentracije leka u plazmi, usled malih koncentracija leka u plazmi (približno 200 pikograma/mL ili manje) koje se postižu nakon inhalacije terapijskih doza.

Flutikazonpropionat:

Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze inhaliranog flutikazonpropionata kod zdravih ispitanika varira između približno 5 i 11% nominalne doze, u zavisnosti od uređaja za inhaliranje koji se koristi. Kod pacijenata sa astmom ili HOBP, zabeležen je manji stepen sistemske izloženosti za inhalirani flutikazonpropionat.

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 sistemske izloženosti zbog male rastvorljivosti u vodi i presistemskog metabolizma, što za posledicu ima oralnu bioraspoloživost manju od 1%. Postoji linearno povećanje sistemske izloženosti pri povećanju inhalirane doze.

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

Vezivanje za proteine plazme iznosi 91%.

Flutikazonpropionat se eliminiše veoma brzo iz sistemske cirkulacije. Glavni put je metabolizam do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline, pomoću citohrom P450 enzima CYP3A4. U fecesu su nađeni i drugi neidentifikovani metaboliti.

Renalni klirens flutikazonpropionata je zanemarljiv. Manje od 5% unete doze se izlučuje urinom, uglavnom u obliku metabolita. Glavni deo doze se izlučuje fecesom u obliku metabolita i nepromenjenog leka.

Pedijatrijska populacija

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, korišćenjem podataka iz 9 kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima su primenjivani različiti uređaji (Diskus, inhalator sa dozatorom) i koja su uključila 350 pacijenata sa astmom starosti 4-77 godina (od kojih 174 pacijenta uzrasta 4 do 11 godina), zabeležena je veća sistemska izloženost flutikazonpropionatu nakon primene fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat (Diskus) u dozi od 50 mikrograma/100 mikrograma u poređenju sa primenom flutikazonpropionata (Diskus) u dozi od 100 mikrograma.

Odnos geometrijske srednje vrednosti [90% CI] za salmeterol/flutikazonpropionat (Diskus) u odnosu na flutikazonpropionat (Diskus), kod dece i adolescenata/odraslih

Terapija (ispitivana u odnosu na poredbenu)	Populacija	PIK	C_{max}
<i>salmeterol/flutikazonpropionat Diskus 50 mikrograma /100 mikrograma u odnosu na flutikazonpropionat Diskus, 100 mikrograma</i>	<i>deca (4-11 godina)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>salmeterol/flutikazonpropionat Diskus 50 mikrograma /100 mikrograma u odnosu na flutikazonpropionat Diskus, 100 mikrograma</i>	<i>adolescenti/odrasli (≥ 12 godina)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Efekti primene fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat (inhalator) 25 mikrograma/50 mikrograma (dve inhalacije dva puta dnevno, sa ili bez komore za inhalaciju) ili fiksne kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat (Diskus) 50 mikrograma/100 mikrograma (jedna inhalacija dva puta dnevno) tokom 21 dana, procenjivani su kod 31 deteta uzrasta 4-11 godina sa umerenom astmom. Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat inhalator bez komore (126 pikograma h/mL [95% CI: 70, 225]), fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat inhalator sa komorom (103 pikograma h/mL [95% CI: 54, 200]) i fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat Diskus (110 pikograma h/mL [95% CI: 55, 219]). Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat inhalator sa komorom (107 pikograma h/mL [95% CI: 45,7, 252,2]) i fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat Diskus (138 pikograma h/mL [95% CI: 69,3; 273,2]), ali je bila manja za fiksnu kombinaciju salmeterol/flutikazonpropionat inhalator bez komore (24 pikograma h/mL [95% CI: 9,6; 60,2]).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Jedini bezbednosni rizici za ljude, koji su proizašli iz ispitivanja na životinjama u kojima su salmeterol i flutikazonpropionat primenjivani odvojeno, su bila dejstva povezana sa prekomernim farmakološkim delovanjem.

U okviru ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama, pokazano je da glukokortikoidi izazivaju malformacije (rascep nepca, malformacije skeleta). Međutim, rezultati navedenih eksperimenata na životinjama izgleda da nisu od značaja za čoveka pri primeni preporučenih doza. Ispitivanja salmeterola na životinjama su pokazala embriofetalnu toksičnost samo pri velikim vrednostima izloženosti. Nakon istovremene primene, kod pacova je registrovana povećana učestalost transpozicije umbilikalne arterije i nepotpune osifikacije okcipitalne kosti, pri dozama povezanim sa poznatim poremećajima koje izazivaju glukokortikoidi. Ni salmeterol-ksinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat (sadrži proteine mleka).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: u plastičnom inhalatoru se nalazi blister (OPA/Al/PVC/Al /PET/papir) sa 60 doza praška za inhalaciju u plastičnom kućištu.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi inhalator i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Iz inhalatora se oslobađa prašak koji inhalacijom ulazi direktno u pluća.
Inhalator ima nastavak za usta i brojač doza na kojem se vidi broj preostalih doza.
Za detaljnije uputstvo za upotrebu videti Uputstvo za lek.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOHEM-3, D.O.O., Trstenjakova 9, Beograd - Rakovica

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Asaris; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 000454889 2023

Asaris; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 000457282 2023

Asaris; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 000457283 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Asaris; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 03.10.2018.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 03.10.2018.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 03.10.2018.

Datum poslednje obnove dozvole:

Asaris; 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 14.03.2024.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 14.03.2024.

Asaris; 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen: 14.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.