

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Flonseno[®], 25 mikrograma/одмерена доза + 50 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском

Flonseno[®], 25 mikrograma/одмерена доза + 125 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском

Flonseno[®], 25 mikrograma/одмерена доза + 250 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском

ИНН: salmeterol, flutikazon

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 50 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском:

Једна одмерена доза (потиском преко вентила за дозирање) садржи 25 mikrograma салметерола у облику салметерол-ксинафоата и 50 mikrograma флутиказонпропионата. Ово је еквивалентно ослобођеној дози (која се ослободи из наставка за уста) од 23 mikrograma салметерола и 46 mikrograma флутиказонпропионата.

Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 125 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском:

Једна одмерена доза (потиском преко вентила за дозирање) садржи 25 mikrograma салметерола у облику салметерол-ксинафоата и 125 mikrograma флутиказонпропионата. Ово је еквивалентно ослобођеној дози (која се ослободи из наставка за уста) од 23 mikrograma салметерола и 115 mikrograma флутиказонпропионата.

Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 250 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском:

Једна одмерена доза (потиском преко вентила за дозирање) садржи 25 mikrograma салметерола у облику салметерол-ксинафоата и 250 mikrograma флутиказонпропионата. Ово је еквивалентно ослобођеној дози (која се ослободи из наставка за уста) од 23 mikrograma салметерола и 230 mikrograma флутиказонпропионата.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Суспензија за инхалацију под притиском.

Контејнер под притиском садржи белу, хомогену суспензију.

Контејнер под притиском је постављен у пластични распршивач који садржи отвор за распршивање затворен заштитним поклопцем светлољубичасте (Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 50 mikrograma/одмерена доза), љубичасте (Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 125 mikrograma/одмерена доза) или тамнољубичасте (Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 250 mikrograma/одмерена доза) боје.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Лек Flonseno је индикован за примену у редовној терапији астме, у случају када је оправдана примена комбинованог лека (дугodelујућег бета-2 агонисте и кортикостероида за инхалациону примену):

- код пацијената код којих није постигнута одговарајућа контрола симптома применом кортикостероидима за инхалациону примену и „по потреби” краткоделујућим бета-2 агонистом за инхалациону примену или
- код пацијената код којих је већ постигнута одговарајућа контрола симптома применом кортикостероида за инхалациону примену и дугоделујућих бета-2 агониста.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Начин примене: Инхалациона употреба.

Пацијентима треба објаснити да се лек Flonseno мора примењивати свакодневно, у циљу постизања оптималне користи, чак и у случају одсуства симптома.

Потребно је да лекар редовно контролише стање пацијента како би јачина лека Flonseno која се примењује била оптимална и како би се мењала искључиво у складу са саветом лекара. **Дозу је потребно титрирати на најмању дозу којом се одржава ефикасна контрола симптома. Када се контрола симптома одржава коришћењем, најмање јачине комбинације лекова примењене два пута дневно, у наредном се терапијском кораку може пробати примена само кортикостероида за инхалациону примену.** Друга је могућност, код пацијената код којих је потребна примена дугоделујућих бета-2 агониста, лек Flonseno применити једном дневно, уколико ће наведена терапија, у складу са мишљењем лекара који прописује лек, бити одговарајућа за одржавање контроле болести. У случају примене лека једном дневно, код пацијената са појавом симптома обољења у току ноћи (у анамнези), дозу лека треба применити увече, док у случају појаве симптома обољења углавном у току дана (у анамнези), дозу лека треба применити ујутру.

Пацијентима је потребно применити лек Flonseno у јачини која садржи одговарајућу дозу флутиказонпропионата која одговара тежини обољења. Напомена: лек Flonseno, 25 mikrograma/50 mikrograma није прикладан за одрасле и децу са тешком астмом. Уколико индивидуалне потребе пацијената захтевају примену лека у дози која је изван препорученог режима дозирања, саветује се прописивање одговарајућих доза бета-2 агониста и/или кортикостероида.

Препоручене дозе:

Одрасли и адолесценти узраста од 12 година и старији:

- Две инхалације од 25 mikrograma салметерола и 50 mikrograma флутиказонпропионата два пута дневно или
- Две инхалације од 25 mikrograma салметерола и 125 mikrograma флутиказонпропионата два пута дневно или
- Две инхалације од 25 mikrograma салметерола и 250 mikrograma флутиказонпропионата два пута дневно.

Краткорочна примена лека Flonseno може се размотрити као почетна терапија одржавања код одраслих особа и адолесцената са умереним обликом перзистирајуће астме (дефинисано као пацијенти са свакодневним симптомима, свакодневном употребом симптоматске терапије и ограничењем протока ваздуха умереног до тешког облика) код којих је неопходно брзо успостављање контроле симптома астме. У наведеним случајевима, препоручена иницијална доза је две инхалације од 25 mikrograma салметерола и 50 mikrograma флутиказонпропионата примењена два пута дневно. Након успостављања контроле астме, потребно је проценити примењену терапију и размотрити могућност примене само кортикостероида за инхалациону примену као монотерапије код пацијената. Важно је редовно контролисање пацијената током промене терапије.

Није показана јасна корист након поређења примене флутиказонпропионата, као монотерапије инхалационим путем у иницијалној терапији одржавања у случају када недостају један или два

критеријума тежине обољења. Генерално, кортикостероиди за инхалациону примену, остају прва терапијска линија код највећег броја пацијената. Лек Flonseno није намењен за иницијално лечење благог облика астме.

Лек Flonseno у дози од 25 mikrograma/50 mikrograma није прикладан за одрасле и децу са тешким обликом астме; препоручује се да се успостави одговарајућа доза кортикостероида за инхалациону примену пре него што се било која фиксна комбинација може применити код пацијената са тешким обликом астме.

Педијатријска популација

Деца узраста од 4 године и старија:

- Две инхалације од 25 mikrograma салметерола и 50 mikrograma флутиказонпропионата два пута дневно.

Максимална дозвољена доза флутиказонпропионата примењена преко лека Flonseno код деце је 100 mikrograma два пута дневно.

Безбедност и ефикасност лека Flonseno код деце млађе од 4 године нису утврђене (видети одељак 5.1).

Деца млађа од 12 година могу имати потешкоћа са синхронизацијом ослобађања дозе и дисањем. Препоручује се употреба лека Flonseno са AeroChamber Plus® комором за инхалацију пацијентима који имају или могу имати потешкоће у координацији инхалације са отпуштањем дозе лека.

Недавна клиничка студија је показала да су педијатријски пацијенти који су користили комору за инхалацију постигли излагање слично као и одрасли који нису користили комору за инхалацију и педијатријски пацијенти који су користили флутиказон/салметерол прашак за инхалацију потврђујући да комора компензује лошу технику инхалације (видети одељак 5.2).

Са леком Flonseno треба користити само AeroChamber Plus® комору за инхалацију.

Пацијенте треба едуковати о исправној употреби и одржавању инхалатора и коморе, и проверавати њихову технику како би се осигурало оптимално ослобађање лека за инхалацију у плућа. **Пацијенти треба да користе препоручену AeroChamber Plus® комору, јер прелазак на другу може резултирати променама у дози лека ослобођеног у плућа (видети одељак 4.4).**

Ретитрација најмање ефективне дозе мора увек пратити увођење или промену инхалатора.

Посебне групе пацијената

Нема потребе за прилагођавањем дозе код старијих пацијената или код пацијената са оштећењем функције бубрега. Нема доступних података о примени лека Flonseno код пацијената са оштећењем функције јетре.

Упутство за употребу

Пацијенте треба упутити како исправно да користе инхалатор (видети Упутство за лек).

Током инхалације, пацијент би требало да седи или стоји. Инхалатор је дизајниран за коришћење у вертикалном положају.

Тестирање инхалатора:

Пре прве употребе инхалатора треба уклонити заштитни поклопац са наставка за уста за распршивање лека, тако да лагано притиснете бочне стране поклопца, држећи инхалатор између прстију и палца са палцем на основи, испод наставка за уста. Да би се уверио да инхалатор ради, пацијент треба да га добро протресе, усмери наставак за уста даље од њих и снажно притисне контејнер под притиском да би се распршена доза испустила у ваздух. Ове кораке, пацијент треба да понови други пут, протресе инхалатор пре него што испусти други пут у ваздух. Укупан број потисака који се ослобађају у ваздух, пре употребе инхалатора, треба да буде два.

Уколико инхалатор није коришћен недељу дана или више, или се инхалатор веома охлади (испод 0°C), заштитни поклопац са наставка за уста треба уклонити, пацијент треба добро да протресе инхалатор и да испусти два потиска у ваздух.

Коришћење инхалатора:

1. Пацијенти треба да скину заштитни поклопац са наставка за уста за распршивање лека, тако да лагано притисну бочне стране поклопца.
2. Пацијенти треба да провере инхалатор споља и изнутра да би били сигурни да је наставак чист, и без присуства страних тела.
3. Пацијенти треба добро да протресу инхалатор пре употребе, како би се сви остаци одстранили, и садржај инхалатора хомогенизовао.
4. Пацијенти треба да држе инхалатор усправно између прстију, са палцем на основи испод наставка за уста.
5. Пацијенти треба да издахну колико год могу, а затим да поставе наставак за уста у уста, између зуба и обухвате наставак уснама. Пацијенте треба упутити да не смеју да загризу наставак за уста.
6. Непосредно након што почну да удишу кроз уста, пацијенти треба чврсто да притисну надоле врх инхалатора како би ослободили дозу лека Flonseno, истовремено удишући равномерно и дубоко.
7. Док задржавају дах, пацијенти треба да изваде инхалатор из уста и уклоне прст са врха инхалатора. Дах треба да задрже, колико дуго могу да издрже.
8. За узимање друге дозе, пацијенти морају да држе инхалатор усправно и сачекају отприлике пола минута, а затим понове све поступке од тачке 3. до 7.
9. Након примене, пацијенти треба да врате заштитни поклопац на наставак за уста, у правилан положај, и чврсто притисну на место. То не захтева додатну силу, заштитни поклопац мора да „кликне“ кад се врати у одговарајући положај.

ВАЖНО

Пацијенти не треба да журе током извођења корака под тачкама 5. 6. и 7. Важно је да пацијенти почну дисање што је спорије могуће непосредно пре примене инхалатора. Првих неколико пута пацијенти могу да вежбају испред огледала. Ако уче „маглу“ како излази из врха инхалатора или са страна уста, требало би да започну поново од 3. Корака.

Пацијенти би требало да испирају уста водом и испљуну је и/или очисте зубе након сваке примењене дозе лека, да би се ризик од појаве орофарингеалне кандидијазе и промуклости свео на најмању могућу меру.

Чишћење (такође детаљно у упутству за лек)

Ваш инхалатор је потребно очистити најмање једном недељно.

1. Скинути заштитни поклопац са наставка за уста.
2. Контејнер под притиском се не сме одвајати од пластичног кућишта.
3. Унутрашњи и спољашњи део наставка за уста и пластичног кућишта обрисати сувом крпом или марамицом.
4. Заштитни поклопац наставка за уста вратити на место. Заштитни поклопац не треба снажно притискати, јер ће се лако вратити у одговарајући положај.

НЕМОЈТЕ МЕТАЛНИ КОНТЕЈНЕР СТАВЉАТИ У ВОДУ!

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на активне супстанце или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Лек Flonseno не треба примењивати у терапији акутних симптома астме, код којих је потребна примена бронходилататора брзог и кратког дејства. Пацијенте би требало саветовати да увек имају доступан лек који користе за ублажавање акутног напада астме.

Приликом егзацербације болести код пацијената не треба отпочињати примену лека Flonseno, као ни приликом значајног или акутног погоршања астме.

У току лечења леком Flonseno могу се јавити озбиљна нежељена дејства повезана са астмом, као и њене егзацербације. Пацијенте треба саветовати да наставе са применом терапије, али и да потраже

савет лекара уколико се не успостави контрола симптома астме или дође до њиховог погоршања након отпочињања примене лека Flonseno.

Повећана потреба за применом лекова за ублажавање симптома (краткоделујућих бронходилататора) или ослабљен одговор на примену лека за хитно ублажавање симптома упућује на погоршање астме, због чега би лекар требало да прегледа пацијенте.

Изненадно и прогресивно погоршање контроле астме може угрожити живот пацијента који у том случају треба бити хитно подвргнут медицинском прегледу. Потребно је размотрити могућност повећања дозе кортикостероида у терапији.

Након успостављања контроле симптома астме, може се размотрити постепено смањење дозе лека Flonseno. Важна је редовна процена стања пацијента приликом смањења дозе. Потребно је примењивати најмању ефективну дозу лека (видети одељак 4.2).

Терапију не би требало нагло прекинути због ризика од егзацербације. Терапију треба постепено смањивати под надзором лекара.

Као и приликом примене свих других лекова за инхалациону примену који садрже кортикостероиде, салметерол/флутиказон би требало опрезно примењивати код пацијената са туберкулозом плућа у активном стању или у стању мировања и гљивичном, вирусном или другом инфекцијом дисајних путева. Треба одмах применити одговарајуће лечење уколико је индиковано.

У ретким случајевима, салметерол/флутиказон може проузроковати срчане аритмије, нпр. суправентрикуларну тахикардију, екстрасистоле и атријалну фибрилацију, као и благо пролазно смањење концентрације калијума у серуму, приликом примене великих терапијских доза. Према томе, салметерол/флутиказон, треба опрезно примењивати код пацијената са тешким кардиоваскуларним поремећајима, поремећајима срчаног ритма, дијабетес мелитусом, тиреотоксикозом, некоригованом хипокалемијом или код пацијената са предиспозицијом за малу концентрацију калијума у серуму.

Постоје веома ретки извештаји о повећању концентрације глукозе у крви (видети одељак 4.8), па наведено треба имати у виду приликом прописивања лека пацијентима са дијабетес мелитусом у анамнези.

Као и при примени друге терапије инхалационим путем, може доћи до појаве парадоксалног бронхоспазма са тренутним погоршањем већ отежаног дисања (тј. звиждања у грудима) и недостатка ваздуха након примене дозе. У случају појаве парадоксалног бронхоспазма, треба одмах применити брзоделујући бронходилататор. Примену салметерол/флутиказон одмах треба прекинути, проценити стање пацијента и, уколико је потребно, применити другу терапију.

Пријављена су фармаколошка нежељена дејства терапије бета-2 агонистима као што су тремор, палпитације и главобоља, али показују тенденцију пролазног карактера и смањују се редовном применом терапије.

Системска дејства се могу јавити приликом примене било ког кортикостероида за инхалациону примену, посебно приликом примене великих доза прописаних током дужег временског периода. Вероватноћа за појаву наведених дејстава је много мања у односу на примену кортикостероида оралним путем. Могућа системска дејства укључују *Cushing*-ов синдром, кушингоидне манифестације, адреналну супресију, смањење минералне густине костију, катаракту и глауком и ређе низ психолошких или бихевиоралних дејстава, укључујући психомоторну хиперактивност, поремећаје сна, анксиозност, депресију или агресију (посебно код деце) (за информације о системском дејству кортикостероида за инхалациону примену код деце и адолесцената видети у наставку одељак Педијатријска популација). **Зато је важна редовна процена стања пацијента и смањење дозе кортикостероида за инхалациону примену на најнижу вредност којом се постиже ефективно одржавање контроле симптома астме.**

Продужена терапија великим дозама кортикостероида за инхалациону примену код пацијената може имати за последицу адrenalну супресију и акутну адrenalну кризу. Веома ретки случајеви адrenalне супресије и акутне адrenalне кризе су такође били описани приликом примене флутиказонпропионата у дозама између 500 и мање од 1000 μkg . Околности које могу потенцијално иницирати настанак акутне адrenalне кризе укључују трауму, хируршку интервенцију, инфекцију или нагло смањење дозе лека. Симптоми који се јављају су типично неодређени и могу да укључују анорексију, абдоминални бол, губитак телесне масе, малаксалост, главобољу, мучнину, повраћање, хипотензију, смањен ниво свести, хипогликемију и конвулзије. Током периода стреса или елективних хируршких захвата требало би размотрити додатну системску примену кортикостероида.

Системска ресорпција салметерола и флутиказонпропионата се одвија највећим делом преко плућа. Примена коморе за инхалацију са инхалатором са одмереним дозама може повећати ослобођање лека у плућа, па треба имати у виду да то може повећати ризик за настанак системских нежељених дејстава.

Користи примене терапије флутиказонпропионатом инхалационим путем би требало да на најмању меру сведу потребу за применом кортикостероида оралним путем, али је могуће да пацијенти који прелазе са терапије оралним кортикостероидима остану под ризиком за настанак оштећења адrenalне резерве током значајног временског периода. Због тога, терапију код ових пацијената треба примењивати уз посебан опрез и редовно пратити адренокортикалну функцију. Под ризиком се могу налазити и пацијенти код којих је била неопходна примена великих доза кортикостероида за хитно ублажавање симптома. Наведену могућност јављања резидуалног оштећења би увек требало имати на уму у хитним и елективним ситуацијама код којих постоји вероватноћа да ће изазвати стрес, па је неопходно размотрити могућност примене одговарајуће кортикостероидне терапије. Пре елективних процедура може бити потребна консултација специјалисте у погледу обима адrenalног оштећења.

Ритонавир може у великој мери повећати концентрацију флутиказонпропионата у плазми. Према томе, истовремену примену флутиказонпропионата и ритонавира треба избегавати, изузев уколико потенцијална корист за пацијента не превазилази ризик од појаве системских нежељених дејстава кортикостероида. Такође, постоји повећана опасност од појаве системских дејстава приликом примене комбиноване терапије флутиказонпропионата са другим снажним инхибиторима CYP3A (видети одељак 4.5).

У трогодишњој студији пацијената са НОВР (хронична опструктивна болест плућа) који су примали салметерол и флутиказонпропионат у фиксној комбинацији који се примењује преко DISKA/инхалера, у поређењу са плацебом, чешће су пријављиване инфекције доњих делова респираторног тракта (посебно пнеумонија и бронхитис) (видети одељак 4.8).

У трогодишњем испитивању НОВР, старији пацијенти са мањим индексом телесне масе ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) и пацијенти са веома тешким степеном болести ($\text{FEV1} < 30\%$ предвиђених) имали су највећу стопу ризика за развој пнеумоније, без обзира на терапију. Лекари треба да пажљиво прате могући развој пнеумоније или осталих инфекција доњих делова респираторног тракта код пацијената са НОВР,

јер се клиничке слике таквих инфекција и егзацербација преклапају.

Ако се пнеумонија развије код пацијената са тешком НОВР, треба поново размотрити терапију леком Flonseno. Безбедност и ефикасност примене лека Flonseno нису утврђене код пацијената са НОВР и зато лек Flonseno није индикован за примену у терапији пацијената са НОВР.

Истовремена примена системског кетоконазола значајно повећава системску изложеност салметеролу.

Наведено може довести до повећања учесталости појаве системских дејстава (нпр. продужења QTc интервала и палпитација). Требало би дакле избегавати истовремену примену терапије кетоконазолом или другим снажним инхибиторима CYP3A4, осим уколико корист од примене терапије превазилази потенцијано повећани ризик од настанка системских нежељених дејстава терапије салметеролом (видети одељак 4.5).

Поремећај вида

При системској и локалној примени кортикостероида могућа је појава поремећаја вида. Ако пацијент има симптоме као што су замућен вид или неке друге поремећаје вида, треба размотрити потребу да се пацијент упути код офталмолога ради процене могућих узрока, који могу укључивати катаракту, глауком, или ретке болести као што је централна серозна кориоретинопатија (CSCR) која је забележена након системске и локалне примене кортикостероида.

Педијатријска популација

Деца и адолесценати млађи од 16 година који користе велике дозе флутиказонпропионата (обично ≥ 1000 микрограма/дневно) се могу налазити под посебним ризиком. Системска дејства се могу јавити, посебно приликом примене великих доза прописаних током дужег временског периода. Могућа системска дејства укључују *Cushing*-ов синдром, кушингоидне манифестације, адреналну супресију, акутну адреналну кризу и успорен раст код деце и адолесцената, а ређе и различита психолошка или бихевиорална дејства, укључујући психомоторну хиперактивност, поремећаје спавања, анксиозност, депресију или агресију. Потребно је размотрити и упућивање таквог детета и адолесцента дечијем пулмологу.

Препоручује се редовно праћење и контрола телесне висине адолесцената који су подвргнути продуженом лечењу кортикостероидом за инхалациону примену. **Дозу кортикостероида за инхалациону примену треба смањити на најмању дозу при којој се постиже ефективно одржавање контроле астме.**

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Примена бета-адренергичких блокатора може умањити или антагонизовати дејство салметерола. Примену селективних и неселективних бета блокатора би требало избегавати код пацијената са астмом, осим уколико постоје оправдани медицински разлози за њихову примену. Потенцијално озбиљна хипокалемија може настати као резултат терапије бета2-агонистима. Посебан опрез саветује се код пацијената са озбиљном акутном астмом с обзиром да се овај ефекат може појачати истовременом применом деривата ксантина, стероида и диуретика.

Истовремена примена других бета-адренергичких лекова може имати потенцијално адитивно дејство.

Флутиказонпропионат

Под уобичајеним околностима, након инхалационе примене постижу се мале концентрације флутиказонпропионата у плазми услед екстензивног метаболизма првог пролаза и високог системског клиренса у цревима и јетри, посредованог цитохромом CYP3A4. Због тога, нису вероватне клинички значајне интеракције лекова посредоване флутиказонпропионатом.

У оквиру испитивања интеракције код здравих испитаника уз интраназалну примену флутиказонпропионата, ритонавир (веома снажан инхибитор цитохрома CYP3A4) примењен у дози од 100 mg два пута дневно, повећао је концентрације флутиказонпропионата у плазми неколико стотина пута, што је за последицу имало значајно смањење концентрација кортизола у серуму. Нема довољно информација о наведеној интеракцији при примени флутиказонпропионата инхалационим путем, али се очекује значајно повећање концентрација флутиказонпропионата у плазми. Пријављени су случајеви *Cushing*-овог синдрома и адреналне супресије. Треба избегавати примену наведене комбинације осим уколико корист терапије превазилази повећан ризик од појаве системских нежељених дејстава глукокортикоида.

У оквиру мале студије код здравих испитаника, незнатно слабији инхибитор CYP3A, кетоконазол, повећао је изложеност флутиказонпропионату након једнократне инхалације за 150%. Наведено је имало за последицу веће смањење концентрације кортизола у плазми у поређењу са применом само флутиказонпропионата. Такође се очекује да истовремена примена других снажних инхибитора CYP3A, као што је итраконазол и лекови који садрже кобицистат и умерених инхибитора CYP3A, као што је еритромицин, повећава системску изложеност флутиказонпропионату, као и ризик од појаве системских нежељених дејстава. Истовремену примену треба избегавати осим у случајевима када корист од примене терапије превазилази повећан ризик од настанка системских нежељених дејстава кортикостероида и у том случају пацијенте треба пажљиво пратити.

Салметерол

Снажни инхибитори CYP3A4

Истовремена примена кетоконазола (400 mg орално, једном дневно) и салметерола (50 mikrograma инхалационо, два пута дневно) код 15 здравих испитаника током 7 дана, довела је до значајног повећања концентрација салметерола у плазми (1,4 пута вредност C_{max} и 15 пута вредност ПИК). Наведено може имати за последицу повећање учесталости других системских дејстава терапије салметеролом (нпр. продужење QTc интервала и палпитације) у поређењу са појединачном применом салметерола или кетоконазола (видети одељак 4.4).

Није забележено клинички значајно дејство на крвни притисак, срчани ритам и концентрације глукозе и калијума у крви. Истовремена примена салметерола и кетоконазола не повећава полувреме елиминације салметерола, као ни повећање акумулације салметерола приликом поновљеног дозирања.

Потребно је избегавати истовремену примену кетоконазола, осим уколико корист од примене лека превазилази потенцијано повећан ризик за настанак системских нежељених дејстава терапије салметеролом. Вероватно је да постоји сличан ризик од појаве интеракције приликом примене других снажних инхибитора CYP3A4 (нпр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени инхибитори CYP3A4

Истовремена примена еритромицина (500 mg, орално, три пута дневно) и салметерола (50 mikrograma инхалационо, два пута дневно) код 15 здравих испитаника током 6 дана, довела је до малог, али не и статистички значајног повећања изложености салметеролу (1,4 пута вредност C_{max} и 1,2 пута вредност ПИК). Истовремена примена салметерола са еритромицином није била удружена са појавом озбиљних нежељених дејстава.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Плодност

Нема података о испитивању код људи. Међутим, испитивања на животињама нису показала утицај салметерола или флутиказонпропионата на плодност.

Трудноћа

Велики број података добијених испитивањем код трудница (више од 1000 исхода трудноће) указује да салметерол и флутиказонпропионат, не испољавају малформативну или фето/неонаталну токсичност. Студије на животињама показале су репродуктивну токсичност након примене агониста бета-2-адренергичних рецептора и глукокортикостероида (видети одељак 5.3).

Примену салметерол/флутиказонпропионата током трудноће треба размотрити само уколико је очекивана корист за мајку већа од могућег ризика по фетус.

Уколико се лек примењује током трудноће, требало би примењивати најмању ефективну дозу флутиказонпропионата која је потребна за одржавање одговарајуће контроле астме.

Дојење

Није познато да ли се салметерол и флутиказонпропионат, односно њихови метаболити, излучују у мајчино млеко.

Испитивања на животињама су показала да се салметерол, флутиказонпропионат и њихови метаболити излучују у млеко женки пацова.

Није могуће искључити ризик за новорођенчад и одојчад. Потребно је донети одлуку о прекиду дојења или о прекиду терапије узимајући у обзир корист дојења за дете и корист терапије за мајку.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Лек Flonseno нема или има занемарљив утицај на способност управљања возилима и руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

С обзиром на то да лек Flonseno садржи салметерол и флутиказонпропионат, могуће је очекивати врсту и озбиљност нежељених дејстава удружених са применом сваке од активних супстанци. Нема случајева појаве додатних нежељених догађаја, који се јављају након истовремене примене наведених активних супстанци.

Нежељени догађаји удружени са применом салметерола и флутиказонпропионата наведени су у даљем тексту, према класификацији система органа и учесталости. Учесталости су дефинисане као: веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и непознато (не може се проценити на основу доступних података). Учесталост појаве нежељених дејстава добијена је на основу података из клиничких испитивања. Инциденца појаве нежељених дејстава приликом примене плацеба није узета у обзир.

Класа система органа	Нежељено дејство	Учесталост
Инфекције и инфестације	Кандидијаза усне дупље и грла Пнеумонија Бронхитис Езофагеална кандидијаза	Често Често ^{1,3} Често ^{1,3} Ретко
Поремећаји имунског система	Реакције преосетљивости са следећим манифестацијама: Реакције преосетљивости на кожи Ангиедем (углавном лица као и орофарингеални едем) Респираторни симптоми (диспнеја) Респираторни симптоми (bronхоспазам) Анафилактичке реакције укључујући анафилактички шок	Повремено Ретко Повремено Ретко Ретко
Ендокрини поремећаји	<i>Cushing</i> -ов синдром, кушингоидне манифестације, адренална супресија, успоравање раста код деце и адолесцената, смањена минерална густина костију	Ретко ⁴
Поремећаји метаболизма и исхране	Хипокалемија Хипергликемија	Често ³ Повремено ⁴
Психијатријски поремећаји	Анксиозност Поремећаји спавања, Промене понашања, укључујући психомоторну хиперактивност и иритабилност (претежно код деце) Депресија, агресија (претежно код деце)	Повремено Повремено Ретко Непознато
Поремећаји нервног система	Главобоља Тремор	Веома често ¹ Повремено
Поремећај ока	Катаракта Глауком Замућен вид	Повремено Ретко ⁴ Непознато ⁴
Кардиолошки поремећаји	Палпитације Тахикардија Срчане аритмије (укључујући суправентрикуларну тахикардију и	Повремено Повремено Ретко

	екстрасистоле) Атријална фибрилација Ангина пекторис	Повремено Повремено
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	Назофарингитис Надражај грла Промуклост/дисфонија Синузитис Парадоксни бронхоспазам	Веома често ^{2,3} Често Често Често ^{1,3} Ретко ⁴
Поремећаји коже и поткожног тквива	Контузије	Често ^{1,3}
Поремећаји мишићно- коштаног система и везивног тквива	Грчеви у мишићима Трауматске фрактуре Артралгија Мијалгија	Често Често ^{1,3} Често Често

¹ Често забележени у плацебо групи испитаника

² Веома често забележени у плацебо групи испитаника

³ Забележени током 3 године у НОВР студији

⁴ Видети одељак 4.4

Опис одабраних нежељених реакција

Пријављена су фармаколошка нежељена дејства терапије бета-2 агонистима као што су тремор, палпитације и главобоља, али показују тенденцију пролазног карактера и смањују се редовном применом терапије.

Као и при примени других лекова инхалационим путем, може доћи до појаве парадоксалног бронхоспазма са тренутним погоршањем (звиждањем) и отежаног дисања након примене дозе. У случају појаве парадоксалног бронхоспазма, треба одмах применити брзоделујући бронходилататор. Примену салметерол/флутиказона треба одмах прекинути, проценити стање пацијента и применити другу терапију, уколико је потребно.

Због активне супстанце флутиказонпропионат код појединих пацијената може доћи до појаве промуклости и кандидијазе усне дупље и грла, ретко и езофагуса. Промуклост и појава кандидијазе усне дупље и грла могу се ублажити испирањем усне дупље водом и/или чишћењем зуба четкицом након употребе лека.

Симптоматска кандидијаза усне дупље и грла може се лечити локалном антифунгалном терапијом, при чему се наставља са употребом лека Flonseno.

Педијатријска популација

Могућа системска дејства укључују *Cushing*-ов синдром, кушингоидне манифестације, адреналну супресију, успорење раста код деце и адолесцената (видети одељак 4.4). Код деце се такође могу јавити анксиозност, поремећаји спавања и поремећаји понашања, укључујући хиперактивност и раздражљивост.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу

Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Нема доступних података из клиничких испитивања о предозирању комбинацијом салметерол/флутиказонпропионат, међутим, у даљем тексту су наведени подаци о предозирању за обе активне супстанце лека.

Симптоми и знаци предозирања салметеролом су вртоглавица, повећање систолног крвног притиска, тремор, главобоља и тахикардија. Уколико је неопходно прекинути терапију комбинацијом салметерол/флутиказон, због предозирања активном супстанцом лека која је бета-агонист, потребно је размотрити примену одговарајуће супституционе терапије стероидима. Осим тога, може доћи до појаве хипокалемије, када је потребно пратити концентрацију калијума у крви и размотрити надокнаду калијума.

Акутно предозирање: акутна инхалација флутиказонпропионата у дозама већим од препоручених може довести до привремене супресије адреналне функције. Наведено не захтева хитну медицинску помоћ, с обзиром на то да се адренална функција нормализује након неколико дана, што се потврђује одређивањем вредности кортизола у плазми.

Хронично предозирање: при хроничном предозирању инхалационим флутиказонпропионатом, неопходно је праћење адреналне резерве, пошто може бити потребна примена системских кортикостероида; након стабилизације, потребно је наставити терапију кортикостероидима за инхалациону употребу у препорученим дозама (за ризик од адреналне супресије видети одељак 4.4). У случају и акутног и хроничног предозирања флутиказонпропионатом, терапију комбинацијом салметерол/флутиказон треба наставити уз примену одговарајућих доза за контролу симптома.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Лекови који се примењују у опструктивним болестима дисајних путева; адренергици у комбинацији са кортикостероидима или другим лековима, искључујући антихолинергике.

АТЦ шифра: R03AK06

Механизам дејства и фармакодинамско дејство

Лек Flonseno садржи две активне супстанце, салметерол и флутиказонпропионат који испољавају различите механизме дејства. У даљем тексту, размотрени су механизми деловања обе активне супстанце.

Салметерол:

Салметерол је селективни агонист бета-2 адренергичних рецептора са дугим дејством (12 сати) који има дуги бочни ланац који се везује за егзо-локус рецептора. Салметерол обезбеђује дуже трајање бронходилатације, која траје најмање 12 сати, у односу на препоручене дозе конвенционалних бета-2 агониста кратког дејства.

Флутиказонпропионат:

Флутиказонпропионат примењен путем инхалације и у препорученим дозама испољава глукокортикоидно антиинфламаторно дејство на нивоу плућа, што доводи до ублажавања симптома и смањења егзацербације астме, са мање нежељених дејстава која се запажају када се кортикостероиди примењују системски.

Клиничка ефикасност и безбедност

Подаци из клиничких испитивања салметерола и флутиказона у терапији астме

Студија у трајању од дванаест месеци (енгл. *Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL), обухватала је 3416 одраслих пацијената и адолесцената са перзистирајућом астмом, упоређивала је безбедност и ефикасност примене салметерола и флутиказона у односу на кортикостероид за инхалациону примену (флутиказонпропионат) као монотерапију, ради утврђивања да ли се циљеви терапије астме могу остварити. Лечење је интензивирано сваких 12 недеља до постизања потпуне контроле**, односно до примене највеће дозе испитиваног лека. Студија GOAL је показала да је више пацијената лечених салметерол/флутиказоном, остварило контролу астме него пацијенти који су на терапији

само ICS (кортикостероид за инхалациону примену), уз остварење контроле при мањој дози кортикостероида.

Добра контрола* симптома астме постигнута је брже применом салметерола и флутиказона у односу на примену само ICS. Време трајања лечења у коме је 50% испитаника остварило прву индивидуалну добро контролисану недељу, износило је 16 дана у групи која је примала салметерол и флутиказон у поређењу са 37 дана за групу која је примала само ICS. У подгрупи пацијената са астмом који претходно нису лечени са ICS, време трајања лечења до постизања појединачне *добро контролисане недеље* износило је 16 дана у групи која је била на терапији салметеролом и флутиказоном, у поређењу са 23 дана у групи која је примала само ICS.

Укупни резултати испитивања су показали:

Проценат пацијената који су остварили добро контролисану* (енгл. <i>Well Controlled</i>, WC) и потпуно контролисану** (енгл. <i>Totally Controlled</i>, TC) астму у току 12 месеци				
Терапија пре студије	Салметерол/ФП		ФП	
	WC	TC	WC	TC
Без ICS (само SABA)	78%	50%	70%	40%
Мала доза ICS (≤ 500 mikrograma BDP или еквивалентног лека/дан)	75%	44%	60%	28%
Средња доза ICS (>500 -1000 mikrograma BDP или еквивалентног лека/дан)	62%	29%	47%	16%
Збирни резултати 3 терапијска нивоа	71%	41%	59%	28%

SABA: *short acting beta-agonist* (краткодељујући бета-агонист); BDP: беклометазондипропионат

* Добро контролисана астма: током ≤ 2 дана са скором за симптоме већим од 1 (скор симптома од 1, означава

симптоме који се јављају у једном кратком периоду током дана), употреба SABA током 2 дана или мање и пута недељно или мање, 80% или више предвиђеног јутарњег максималног експиријског протока, без буђења током ноћи, без егзацербација и без нежељених дејстава која захтевају промену терапије.

** Потпуна контрола астме; нема симптома, нема употребе SABA, предвиђена плућна функција већа 80% или више предвиђеног јутарњег максималног експиријског протока без буђења током ноћи, нема егзацербација и нема нежељених дејстава која захтевају промену терапије.

Двоструко слепо, рандомизовано испитивање са паралелним групама које је обухватило 318 пацијената са перзистирајућом астмом, старости ≥ 18 година, процењивало је безбедност и толеранцију на примену две инхалације комбинације салметерол и флутиказона, у облику суспензије за инхалацију под притиском два пута дневно (двострука доза) у току две недеље. Наведено клиничко испитивање је показало да је дуплирање инхалација сваке јачине комбинације салметерол и флутиказон пропионат, у облику суспензије за инхалацију под притиском у трајању до 14 дана имало за последицу благо интензивирање нежељених дејстава удружених са применом бета-агониста (тремор; 1 пацијент [1%] према 0, палпитације; 6 [3%] према 1 [$< 1\%$], мишићни грчеви; 6 [3%] према 1 [$< 1\%$]) као и сличну инциденцу нежељених дејстава удружених са применом кортикостероида за инхалациону примену (на пример, орална кандидијаза; 6 [6%] према 16 [8%], промуклост; 2 [2%] према 4 [2%]) у поређењу са једном инхалацијом два пута дневно. Благо интензивирање нежељених дејстава удружених са применом бета-агониста би требало узети у обзир, уколико лекар разматра удвостручење дозе комбинације салметерол и флутиказона, у облику суспензије за инхалацију под притиском код одраслих пацијената којима је потребна примена додатне краткорочне (трајања до 14 дана) инхалационе кортикостероидне терапије.

Астма

Мултицентрично испитивање салметерола код астме (енгл. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*, SMART)

У оквиру мултицентричног испитивања салметерола код астме (SMART) у трајању од 28 недеља, спроведеног у САД, процењивана је безбедност салметерола у поређењу са плацебом, додатих на

уобичајену терапију астме код одраслих и адолесцената. Иако није било значајне разлике у примарном параметру праћења комбинованог броја смртних исхода повезаних са респираторним догађајима и животно угрожавајућих респираторних догађаја, испитивање је показало значајан пораст броја смртних исхода повезаних са астмом код пацијената који су примењивали салметерол (13 смртних исхода од 13176 пацијената којима је примењен салметерол наспрам 3 смртна исхода од 13179 пацијената којима је примењен плацебо). Студија није дизајнирана да процени утицај истовремене примене кортикостероида за инхалациону примену, и само 47% испитаника је пријавило употребу инхалационих кортикостероида на почетку испитивања.

Безбедност и ефикасност примене салметерола и флутиказонпропионата у терапији астме у односу на појединачну примену флутиказонпропионата

У циљу процене безбедности и ефикасности салметерола и флутиказонпропионата у односу на лечење само флутиказонпропионатом спроведена су два мултицентрична клиничка испитивања у трајању од 26 недеља. У оквиру једног клиничког испитивања били су укључени одрасли пацијенти и адолесценти (AUSTRI), док су у оквиру другог били укључени педијатријски пацијенти узраста од 4 до 11 година (VESTRI). У оквиру оба испитивања учествовали су пацијенти са умереном до тешком перзистентном астмом, који су у претходних годину дана хоспитализовани услед астме или су имали погоршања астме. Примарни параметар праћења ефикасности сваког од наведених испитивања био је да се одреди да ли је додатак дугоделујућег бета-2 агониста на терапију кортикостероидом за инхалациону примену (салметерол и флутиказонпропионат) неинфериоран у односу на појединачну примену кортикостероида за инхалациону примену (флутиказонпропионат) у погледу ризика од појаве озбиљних догађаја повезаних са тешком астмом (хоспитализације услед астме, ендотрахеална интубација, или смртни исход). Секундарни параметар праћења ефикасности наведених испитивања је био да се процени да ли је примена комбиноване терапије кортикостероида за инхалациону примену/дугоделујућих бета-2 агониста (салметерол-флутиказонпропионат) била супериорна у односу на појединачну примену кортикостероида за инхалациону примену (флутиказонпропионат) у погледу погоршања тешке астме (дефинисано као погоршање астме које захтева употребу системских кортикостероида у периоду од најмање 3 дана, хоспитализацију пацијента или посету одељењу хитне помоћи услед погоршања симптома астме које захтева примену системских кортикостероида).

У оквиру AUSTRI испитивања било је рандомизовано 11679 испитаника, док је у оквиру VESTRI испитивања рандомизовано 6208 испитаника којима је примењена терапија. У оквиру оба испитивања, примарни параметар праћења безбедности, неинфериорност, била је постигнута (видети табелу у наставку).

Озбиљни догађаји повезани са астмом у 26. недељи испитивања AUSTRI и VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол/флутиказон-пропионат (n = 5834)	Флутиказон-пропионат (n = 5845)	Салметерол/флутиказон-пропионат (n = 3107)	Флутиказон-пропионат (n = 3101)
Композитни параметар Праћења (хоспитализација услед астме, ендотрахеална интубација или смртни исход)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Салметерол-флутиказон-пропионат/флутиказон-пропионат <i>Hazard ratio</i> (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Смрт	0	0	0	0
Хоспитализација услед	34	33	27	21

астме				
Ендотрахеална интубација	0	2	0	0

^aУколико је добијена горња вредност 95% CI процењена за релативни ризик мања од 2,0, неинфериорност је била постигнута.

^bУколико је горња вредност 95% CI процењена за релативни ризик мања од 2,675, неинфериорност је била постигнута.

Код секундарног параметра праћења ефикасности, забележена је редукција времена до појаве прве егзацербације астме при примени салметерол и флутиказонпропионата у односу на примену само флутиказонпропионата у оба испитивања; међутим само резултати добијени у оквиру AUSTRI испитивања су статистички значајни:

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол/флутиказон пропионат (n = 5834)	Флутиказон-пропионат (n = 5845)	Салметерол/флутиказон пропионат (n = 3,107)	Флутиказон пропионат (n = 3101)
Број испитаника са егзацербацијом астме	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Салметерол-флутиказон-пропионат/флутиказон-пропионат <i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Педијатријска популација

У испитивању SAM101667, код 158 деце узраста од 6 до 16 година са симптоматском астмом, комбинација салметерол/флутиказонпропионат је подједнако ефикасна као и двострука доза флутиказонпропионата у контроли симптома и функције плућа. Ово испитивање није било дизајнирано у циљу процене ефеката упоређиваних лекова на егзацербацију астме.

У испитивању, деца узраста од 4 до 11 година (n = 428) су рандомизована и примала су салметерол/флутиказонпропионат прашак за инхалацију DISKUS (50/100 mikrograma, једна инхалација два пута дневно) или салметерол/флутиказонпропионат MDI (25/50 mikrograma, две инхалације два пута дневно) током 12 недеља лечења. Прилагођена средња промена у односу на почетну вредност средњег јутарњег вршног издисајног протока током недеља 1-12 био је 37,7 L/min у групи која је примала „прашак за инхалацију“ DISKUS и 38,6 L / min у групи MDI. Побољшања су такође примећена у обе групе у односу на употребу лека за хитно ублажавање симптома и на дане и на ноћи проведених без симптома.

Урађена је 8-недељна, мултицентрична, двоструко слепа студија да би се проценила безбедност и ефикасност комбинације салметерол флутиказонпропионат (ФП) у инхалатору са фиксном дозом (25/50 mikrograma, 1 или 2 инхалације два пута дневно) у односу на само ФП (50 mikrograma, 1 или 2 инхалације два пута дневно) код јапанских педијатријских пацијената (узраста од 6 месеци до 4 године) са инфантилном бронхијалном астмом. Период двоструко слепог испитивања завршило је 99% (148/150) рандомизованих пацијента комбинацијом салметерол иФП и 95% (142/150) оних који су примењивали само ФП. Безбедност дугорочног лечења комбинацијом салметерол иФП у инхалатору фиксних доза (25/50 mikrograma, 1 или 2 инхалације два пута дневно) оцењивала се у 16-недељном отвореном продужетку периода лечења. Продужетак испитивања завршило је 93% (268/288) пацијента. У испитивању није постигнута примарна мера исхода за ефикасност – средња вредност промене укупног резултата за симптоме астме у односу на почетну вредност (двоструко слепи период). Није доказана статистички значајна супериорност комбинације салметерол и ФП у односу на ФП (95% CI [-2,47; 0,54], p=0,206). Нема јасних разлика у профилу безбедности између комбинације салметерол и ФП и само ФП-а (8-недељни двоструко слепи период); осим тога, у 16-недељном отвореном продужетку нису утврђени нови безбедносни сигнали код примене комбинације

салметерол и ФП. Међутим, подаци о безбедности и ефикасности комбинације салметерол и ФП нису довољни да би се установио однос корист/ризик комбинације салметерол и ФП код деце млађе од 4 године.

Примена лекова који садрже флутиказонпропионат у терапији астме, у периоду трудноће

На основу електронских здравствених података из Велике Британије, спроведена је опсервациона, ретроспективна, епидемиолошка кохортна студија у циљу процене ризика за настанак озбиљних конгениталних малформација у првом триместру трудноће након изложености флутиказонпропионату за инхалациону примену и комбинацији салметерол и флутиказонпропионата у односу на кортикостероиде за инхалациону примену који нису садржали флутиказонпропионат. У оквиру студије није било плацебо контроле.

У оквиру астма групе сачињене од 5362 трудница које су биле изложене кортикостероидима за инхалациону примену у првом триместру, установљено је да је у 131 трудноћи дијагностикована озбиљна конгенитална малформација; 1612 (30%) трудница је било изложено флутиказонпропионату или комбинацији салметерол и флутиказонпропионата од којих је дијагноза озбиљне конгениталне малформације идентификована у 42 трудноће. Прилагођен однос вероватноће за дијагнозу озбиљних конгениталних малформација у првој години био је 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) за труднице са умереном астмом које су биле изложене флутиказонпропионату у односу на труднице које су биле изложене осталим кортикостероидима за инхалациону примену (искључујући флутиказонпропионат) и 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) за труднице са тешком астмом. Није идентификована разлика у ризику за настанак озбиљне конгениталне малформације у првом триместру код пацијената изложених флутиказонпропионату у односу на комбинацију салметерол и флутиказонпропионат. Апсолутни ризик од појаве озбиљних конгениталних малформација код астме различите тежине варира између 2,0 и 2,9 на 100 трудница које су биле изложене флутиказонпропионату што је упоредиво са резултатима испитивања 15840 трудница које нису биле изложене терапији астме на основу базе података из опште праксе (*the General Practice Research Database*; 2,8 озбиљних конгениталних малформација на 100 трудница).

5.2. Фармакокинетички подаци

Приликом примене салметерола и флутиказонпропионата у комбинацији путем инхалације, фармакокинетика сваке активне супстанце је била слична оној која се запажа при њиховој одвојеној примени. У погледу фармакокинетике, свака активна супстанца лека може се посматрати одвојено.

Салметерол:

Салметерол делује локално у плућима због чега концентрације у плазми не представљају показатељ терапијског дејства. Осим тога, доступни су само ограничени подаци у вези са фармакокинетиком салметерола, јер је технички тешко утврдити концентрацију лека у плазми, које су при примени терапијских доза, након инхалације мале (приближно 200 $\mu\text{g/mL}$ или мање).

Флутиказонпропионат:

Апсолутна биорасположивост појединачне дозе инхалираног флутиказонпропионата код здравих испитаника варира приближно између 5-11% у односу на номиналну дозу, у зависности од уређаја за инхалирање који се користи. Код пацијената са астмом, запажен је мањи степен системске експозиције за инхалирани флутиказонпропионат.

Системска ресорпција се одвија углавном путем плућа и у почетку је брза, а затим продужена. Остатак инхалиране дозе се може прогутати и као такав минимално доприноси системској експозицији, због мале растворљивости у води и пре-системског метаболизма, што за последицу има оралну биорасположивост мању од 1%. Постоји линеарно повећање системске експозиције при повећању инхалационе дозе.

Диспозиција флутиказонпропионата се карактерише високим плазма клиренсом (1150 mL/min), великим волуменом дистрибуције у стању равнотеже (отприлике 300 L) и полувременом елиминације од приближно 8 сати.

Везивање за протеине плазме износи 91%.

Флутиказонпропионат се елиминише веома брзо из системске циркулације. Главни пут је метаболизам до неактивног метаболита карбоксилне киселине, помоћу цитохром P450 ензима CYP3A4. У фецесу се такође налазе други неидентификовани метаболити.

Ренални клиренс флутиказонпропионата је занемарљив. Мање од 5% унете дозе се излучује урином, углавном у облику метаболита. Главни део дозе се излучује фецесом у облику метаболита и непромењеног лека.

Педијатријска популација

Ефекти лечења током 21 дана салметерол/флутиказона инхалатором 25/50 mikrograma (2 инхалације два пута дневно уз употребу коморе за инхалацију или без ње) или прашком за инхалацију салметерол/флутиказонпропионат DISKUS 50/100 mikrograma (1 инхалација два пута дневно) су евалуирани код 31 деце узраста од 4 до 11 година са благом астмом. Системска изложеност флутиказонпропионату била је слична за салметерол/флутиказон инхалатор уз употребу коморе за инхалацију (107 pgh/mL [95% CI: 45,7; 252,2]) и прашак за инхалацију салметерол/флутиказонпропионат DISKUS (138 pg h/mL [95% CI: 69,3; 273,2]), али нижа за салметерол/флутиказона инхалатор (24 pgh/mL [95% CI: 9,6; 60,2]). Системска изложеност салметеролу била је слична за салметерол/флутиказона инхалатор, салметерол/флутиказон пропионат инхалатор са комором за инхалацију и прашак за инхалацију салметерол/флутиказонпропионат DISKUS (126 pg h/mL [95% CI: 70, 225], 103 ph h/mL [95% CI: 54, 200] и 110 pg h/mL [95% CI: 55, 219]).

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Једини безбедносни аспекти нешкодљивости примене лека код људи, на основу испитивања примене салметерола и флутиказонпропионата, примењиваних одвојено код животиња, односили су се на дејства удружена са потенцираним фармаколошким активностима.

У оквиру репродуктивних студија на животињама, показано је да глукокортикоиди изазивају малформације (расцеп непца, коштане малформације). Међутим, резултати ових испитивања на животињама изгледа да нису од значаја за људе, приликом примене препоручених доза. Испитивања салметерола на животињама су показала ембриофеталну токсичност само при изложености великим концентрацијама. Након истовремене примене, код пацова су регистровани транспозиција умбиликалне артерије и непотпуна осификација окципиталне кости, при дозама удруженим са познатим абнормалностима које изазивају глукокортикоиди. Ни салметерол-ксинафоат ни флутиказонпропионат нису показали било какав генотоксични потенцијал. Код великог броја животињских врста изложених свакодневном дејству током периода од две године, показало се да норфлуран (не-ЦФЦ) потисни гас не испољава токсичне ефекте приликом примене у великим концентрацијама, које значајно превазилазе оне које би требало да буду примењене код пацијената.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Норфлуран (HFA 134a) - потисни гас (пропелент).

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

2 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати на температури до 25°C.

Не чувати у фрижидеру или не замрзавати.

Контејнер садржи течност под притиском. Не излагати температурама већим од 50°C, чувати заштићено од директне сунчеве светлости. Контејнер под притиском не треба бушити, ломити или спаљивати, чак и у случају да је привидно празан.

Као и приликом примене других лекова који се налазе у контејнеру под притиском, терапијско дејство лека може бити смањено уколико је контејнер под притиском хладан.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је алуминијски контејнер под притиском затворен вентилом за дозирање. Контејнер под притиском је постављен у пластични распршивач који садржи наставак за уста за распршивање лека затворен заштитним поклопцем светлољубичасте (*Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 50 mikrograma/одмерена доза*), љубичасте (*Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 125 mikrograma/одмерена доза*) или тамнољубичасте боје (*Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 250 mikrograma/одмерена доза*).

Један контејнер под притиском садржи 120 доза.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази један инхалатор под притиском и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити, у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Милентија Поповића 5а,
Београд – Нови Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број прве дозволе:

Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 50 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском: 000461776 2023

Flonseno, 25 mikrograma/одмерена доза + 125 mikrograma/одмерена доза, суспензија за инхалацију под притиском: 000461777 2023

Flonseno, 25 mikrograma/25 mikrograma/одмерена доза + 250 mikrograma, суспензија за инхалацију под притиском: 000461778 2023

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 26.05.2025.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Мај, 2025.