

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/100 mikrograma, prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna oslobođena doza sadrži:

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

Asaris, 50 mikrograma/250 mikrograma, prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna oslobođena doza sadrži:

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

Asaris, 50 mikrograma/500 mikrograma, prašak za inhalaciju, podeljen

Jedna oslobođena doza sadrži:

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

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 primenu u redovnoj terapiji astme, u slučaju kada je opravdana primena kombinovanog preparata (dugodelujući beta-2 agonist i inhalacioni kortikosteroid):

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

ili

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

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

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)

Primena leka Asaris je indikovana u simptomatskoj terapiji 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 od ove terapije, čak i u slučaju asimptomatskog oboljenja.

Potrebno je da stanje pacijenata bude redovno kontrolisano od strane lekara, kako bi se primenjivala odgovarajuća jačina leka Asaris tj. kako bi doza leka bila optimalna i menjala se isključivo u skladu sa savetom lekara. **Potrebno je prilagoditi dozu leka na najmanju dozu kojom se održava efektivna kontrola simptoma astme. Po uspostavljanju kontrole simptoma primenom najmanje terapijske doze, odnosno najmanje jačine kombinacije date dva puta dnevno, naredni terapijski korak mogao bi da uključi ispitivanje primene inhalacionog kortikosteroida kao monoterapije.** Alternativno, kod pacijenata kod kojih je potrebna primena dugodelujućih beta-2 agonista, lek Asaris može se primeniti jednom dnevno, ukoliko će navedena terapija, u skladu sa mišljenjem lekara koji propisuje lek, biti odgovarajuća za održavanje kontrole oboljenja. U slučaju primene leka jednom dnevno, kod pacijenata sa pojavom simptoma oboljenja u toku noći (u anamnezi), dozu leka treba primeniti uveče, dok u slučaju pojave simptoma oboljenja uglavnom u toku dana (u anamnezi), dozu leka treba primeniti ujutru.

Pacijentima je potrebno primeniti lek Asaris u jačini koja sadrži dozu flutikazonpropionata koja odgovara težini oboljenja. Ukoliko individualne potrebe pacijenta zahtevaju primenu leka u dozi koja je izvan preporučenog raspona doza, savetuje se propisivanje odgovarajućih doza beta-2 agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Astma

Odrasle osobe 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.

Kratkoročna primena leka Asaris može se razmotriti kao početna terapija održavanja kod odraslih osoba i adolescenata sa umerenim oblikom perzistirajuće astme (definisano kao pacijenti sa dnevnim simptomima, dnevnom upotrebom simptomatske terapije i ograničenjem protoka 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 proceniti primenjenu terapiju

i razmotriti mogućnost primene samo inhalacionog kortikosteroida kao monoterapije kod pacijenata. Važno je redovno kontrolisanje stanja pacijenata nakon navedene promene terapije.

Nije pokazana jasna korist nakon poređenja primene flutikazonpropionata, kao monoterapije, inhalacionim putem u inicijalnoj terapiji održavanja u slučaju kada nedostaju jedan ili dva kriterijuma težine oboljenja. Generalno, inhalacioni kortikosteroidi, ostaju prva terapijska linija kod najvećeg broja pacijenata. Lek Asaris nije namenjen za inicijalno lečenje blagog oblika astme. Primena leka Asaris jačine 50 mikrograma/100 mikrograma nije odgovarajuća kod odraslih osoba 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 raspoloživih podataka o primeni leka Asaris kod dece mlađe od 4 godine.

HOBP

Odrasle osobe:

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 leka Asaris kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Upotreba uređaja

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 opasno po život, 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 stoga treba samo posavetovati da potraže medicinsku pomoć, ukoliko se njihovi simptomi pogoršavaju 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 stoga, 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. Odgovarajuća terapija se mora 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 sniženje 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 hipokalijemijom ili kod pacijenata sa predispozicijom za nisku 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. vizinga - zviždanja) 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 alternativnu terapiju.

Prijavljena su klasna 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.

Pomoćne supstance

Lek Asaris sadrži laktozu do 12,5 mg po dozi. 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.

Sistemske efekte kortikosteroida

Sistemske efekte mogu se javiti prilikom primene bilo kog inhalacionog kortikosteroida, posebno prilikom primene visokih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Verovatnoća za pojavu navedenih efekata mnogo je manja nego pri primeni oralnih kortikosteroida. Mogući sistemske efekte uključuju *Cushing*-ov sindrom, kušingoidne karakteristike, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu, glaukom i znatno ređe - različite psihološke ili bihevioralne 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). **Stoga je važna redovna procena stanja pacijenta i smanjenje doze inhalacionog kortikosteroida na najnižu dozu kojom se postiže efektivno održavanje kontrole simptoma astme.**

Produžena terapija pacijenata sa visokim 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 tipično su neodređeni i mogu da uključuju anoreksiju, abdominalni bol, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, sniženje nivoa svesti, hipoglikemiju i konvulzije. Tokom perioda stresa ili elektivnih hirurških zahvata, 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 terapije oralnim steroidima ostanu pod rizikom od oštećenja adrenalne rezerve tokom znatnog vremena. Stoga, terapiju kod ovih pacijenata treba primenjivati uz poseban oprez i redovno pratiti adrenokortikalnu funkciju. Pacijenti kod kojih je bila neophodna hitna primena visokih doza kortikosteroida, takođe se mogu nalaziti 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 razmotriti mogućnost primene adekvatne kortikosteroidne terapije. Pre elektivnih procedura, za obim adrenalnog oštećenja može biti potrebna konsultacija specijaliste.

Ritonavir može u velikoj meri povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga, njihovu istovremenu primenu treba izbegavati, izuzev ukoliko potencijalna korist za pacijenta ne 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 bili na terapiji inhalacionim kortikosteroidima. 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 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. Navedeno može dovesti do povećanja učestalosti pojave sistemskih efekata (npr. produženja QTc-intervalu i palpitacija). Stoga 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).

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti mlađi od 16 godina života koji koriste visoke doze flutikazonpropionata (tipično ≥ 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 sistemski 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 sna, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti upućivanje takvog deteta ili adolescenta pedijatru sa iskustvom u lečenju 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 najnižu dozu kojom se postiže efektivno održavanje kontrole simptoma astme.**

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena beta-adrenergičkih blokatora može oslabiti ili antagonizovati dejstvo salmeterola (koji je beta-adrenergički agonista). Stoga, treba izbegavati primenu i selektivih 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 hipokalijemije. Poseban oprez savetuje se kod pacijenata sa akutnom teškom astmom, pošto navedeno neželjeno dejstvo može biti potencirano istovremenom primenom derivata ksantina, kortikosteroida ili diuretika sa beta-2 agonistima.

Istovremena primena drugih beta-adrenergičkih agonista, može dovesti do aditivnih efekata.

Flutikazonpropionat

Pod uobičajenim uslovima, postižu se niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nakon inhalacione primene, usled ekstenzivnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i visokog sistemskog klirensa u crevima i jetri, posredovanog izoenzimom P450 3A4. 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 izoenzima P450 3A4) primenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećao je koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što je dovelo do značajnog smanjenja serumskih koncentracija kortizola. 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 itrakonazol 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.

Salmeterol

Snažni CYP3A4 inhibitori

Istovremena primena ketokonazola (400 mg oralno, jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalaciono, dva puta dnevno) kod 15 zdravih ispitanika tokom 7 dana, dovela je do značajnog povećanja koncentracija salmeterola u plazmi (1,4 puta 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 dejstava od kliničkog značaja na krvni pritisak, srčanu frekvenciju, koncentraciju glukoze i kalijuma u krvi. Istovremena primena salmeterola i ketokonazola ne povećava poluvreme eliminacije salmeterola kao ni povećanje akumulacije salmeterola prilikom ponovljenog doziranja.

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

Umereni CYP3A4 inhibitori

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Na osnovu velikog broja podataka koji se odnose na trudnice (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazano je da lek Asaris nije povezan sa malformativnom ili fetoneonatalnom toksičnošću.

Studije 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 primene 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 na životinjama nisu dokazala uticaj salmeterola ili flutikazonpropionata na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena leka Asaris nema uticaj ili ima neznatan 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 udružena sa primenom salmeterola/flutikazonpropionata navedena su u daljem tekstu, 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 ne može se 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 manifestacijama: | |
| | Kožne reakcije preosetljivosti | 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 | <i>Cushing</i> -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 |
| Kardiološki poremećaji | Palpitacije | Povremeno |
| | Tahikardija | Povremeno |
| | Srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) | Retko |
| | Fibrilacija pretkomora | Povremeno |
| | Angina pectoris | Povremeno |
| Respiratorni, torakalni i | Nazofaringitis | Veoma često ^{2,3} |

| | | |
|--|-------------------------|----------------------|
| medijastinalni poremećaji | 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 | Mišićni grčevi | 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 primeni drugih lekova inhalacionim putem, tako i pri primeni leka Asaris, može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma sa trenutnim pogoršanjem vizinga (zviždanja) 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 alternativnu terapiju, 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 lekom Asaris. 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; osim toga, može doći do pojave hipokalijemije, i stoga 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

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

Salmeterol:

Salmeterol je selektivni agonista beta-2 adrenergičnih receptora dugog dejstva (12 sati), i ima dugi bočni lanac koji se vezuje za egzo-lokus receptora (receptorsko mesto na spoljnoj strani membrane).

Salmeterol obezbeđuje duže trajanje bronhodilatacije (tokom najmanje 12 sati), u odnosu na preporučene doze konvencionalnih beta-2 agonista sa kratkim dejstvom.

Flutikazonpropionat:

Flutikazonpropionat primenjen putem inhalacije i u preporučenim dozama, ispoljava glukokortikoidno i anti-inflamatorno delovanje u okviru pluća, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjenja egzacerbacija astme, bez neželjenih dejstava koja se zapažaju pri sistemske primeni kortikosteroida.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička ispitivanja u terapiji astme:

Studija u vezi sa postizanjem optimalne kontrole astme u trajanju od 12 meseci (*Gaining Optimal Asthma Control* - GOAL) obuhvatila je 3416 odraslih pacijenata i adolescenata sa perzistirajućom astmom. Upoređivala je bezbednost i efikasnost kombinovane terapije lekom salmeterol/flutikazonpropionat i monoterapije inhalacionim kortikosteroidom - ICS (kao što je flutikazonpropionat), radi procene da li se ciljevi terapije astme mogu postići. Lečenje je intenzivirano svakih 12 nedelja do postizanja *potpune kontrole***, odnosno do primene najviše doze ispitivanog leka. Studija GOAL pokazala je da više pacijenata lečenih lekom salmeterol/flutikazonpropionat postiže kontrolu astme, nego pacijenti lečeni samo ICS, kod kojih je ova kontrola postignuta pri nižoj dozi kortikosteroida.

*Dobra kontrola** astme brže je postignuta primenom leka salmeterol/flutikazonpropionat, nego primenom samo ICS. Vreme trajanja lečenja za koje je 50% ispitanika ostvarilo prvu individualnu dobro kontrolisanu nedelju, iznosilo je 16 dana u grupi koja je primala lek salmeterol/flutikazonpropionat, u poređenju sa 37 dana u grupi koja je primala samo ICS. U podgrupi pacijenata sa astmom koji prethodno nisu lečeni sa ICS vreme trajanja lečenja do postizanja individualne dobro kontrolisane nedelje iznosilo je 16 dana u grupi koja je primala lek 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 lečenja | | | | |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Lečenje pre studije | Salmeterol/ FP | | samo FP | |
| | dobra kontrola | potpuna kontrola | dobra kontrola | potpuna kontrola |
| Bez ICS (samo SABA) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| Niska 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:** *short acting beta-agonist* (beta-agonista sa kratkim dejstvom); **BDP:** beklometazondipropionat; **ICS:** *inhaled corticosteroids*: (inhalacioni kortikosteroidi);

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

***Potpuna kontrola astme:* nema simptoma, nema upotrebe SABA, predviđena plućna funkcija veća ili jednaka 80% (jutarnji vršni protok vazduha pri izdisaju), bez buđenja u toku noći, bez egzacerbacija i bez neželjenih dejstava koja zahtevaju promenu terapije.

Rezultati navedenog ispitivanja ukazuju da se lek salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/100 mikrograma dva puta dnevno može smatrati inicijalnom terapijom održavanja kod pacijenata sa umerenom perzistirajućom astmom za koju je ostvarivanje brze kontrole oboljenja od suštinskog značaja (videti odeljak 4.2).

Dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje sa paralelnim grupama koje je obuhvatilo 318 pacijenata sa perzistirajućom astmom, starosti ≥ 18 godina, procenjivalo je bezbednost i toleranciju na primenu dve inhalacije leka salmeterol/flutikazonpropionat dva puta dnevno (dvostruka doza) u toku dve nedelje. Navedeno kliničko ispitivanje je pokazalo da je dupliranje inhalacija svake jačine leka salmeterol/flutikazonpropionat u trajanju do 14 dana imalo za posledicu blago intenziviranje neželjenih događaja udruženih sa primenom beta-agonista (tremor; 1 pacijent [1%] prema 0, palpitacije; 6 [3%] prema 1 [$< 1\%$], mišićni grčevi; 6 [3%] prema 1 [$< 1\%$]) kao i sličnu incidencu neželjenih događaja udruženih sa primenom inhalacionih kortikosteroida (na primer, oralna kandidijaza; 6 [6%] prema 16 [8%], promuklost; 2 [2%] prema 4 [2%]) u poređenju sa jednom inhalacijom dva puta dnevno. Blago intenziviranje neželjenih događaja udruženih sa primenom beta-agonista bi trebalo uzeti u obzir, ukoliko lekar razmišlja o udvostručenju doze leka salmeterol/flutikazonpropionat kod odraslih pacijenata kojima je potrebna primena dodatne kratkoročne (trajanja do 14 dana) inhalacione kortikosteroidne terapije.

Klinička ispitivanja leka salmeterol/flutikazonpropionat kod HOBP-a

TORCH je trogodišnje kliničko ispitivanje sprovedeno u cilju procene dejstva terapije lekom salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/500 mikrograma dva puta dnevno, salmeterol 50 mikrograma dva puta dnevno, flutikazonpropionat (FP) 500 mikrograma dva puta dnevno ili placebo na sve uzročnike koji dovode do smrtnog ishoda kod pacijenata sa HOBP. Pacijenti sa HOBP sa osnovnim (pre-bronhodilatatora) $FEV_1 < 60\%$ od normalno predviđenog su randomizovani dvostruko-slepom terapijom. Tokom kliničkog ispitivanja, pacijentima je bilo dozvoljeno da koriste redovnu HOBP terapiju, sa izuzetkom ostalih inhalacionih kortikosteroida, dugodelujućih bronhodilatatora i dugodelujućih sistemskih kortikosteroida. Stepenn preživljavanja je utvrđen u periodu od 3 godine kod svih pacijenata, bez obzira na prestanak terapije lekovima korišćenim u kliničkom ispitivanju. Primarni parametar efikasnosti tokom tri godine je bilo smanjenje svih uzročnika koji dovode do smrtnog ishoda primenom leka salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa placebo.

| | Placebo N=1524 | Salmeterol 50 N=1521 | FP 500 N=1534 | Salmeterol/ flutikazonpropionat 50/500 N=1533 |
|---|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Svi uzročnici koji dovode do smrtnog ishoda u toku 3 godine | | | | |
| Broj smrtnih ishoda (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| <i>Hazard ratio</i> vs. Placebo (CIs) p vrednost | N/A | 0,879 (0,73; 1,06) 0,180 | 1,060 (0,89, 1,27) 0,525 | 0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹ |
| <i>Hazard ratio</i> Salmeterol/flutikazonpropionat 50/500 vs. aktivne supstance (CIs) p vrednost | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

¹ p vrednost nije bila statistički značajna nakon usklađivanja za 2 međuanalize u poređenju primarne efikasnosti iz log-rank testa stratifikovanog prema pušačkom statusu

Parametri preživljavanja kod osoba lečenih lekom salmeterol/flutikazonpropionat imali su pozitivan trend u poređenju sa placeboom tokom tri godine, međutim postignuti nivo nije bio statistički značajan $p \leq 0,05$.

Tokom 3 godine, procenat pacijenata koji su umrli usled komplikacija povezanih sa HOBP-om je bio: 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7% za lek salmeterol/flutikazonpropionat.

Srednja vrednost broja umerenih do teških egzacerbacija godišnje značajno je smanjena primenom leka salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa terapijom salmeterolom, FP i placeboom (srednja vrednost u grupi u kojoj je primenjen lek 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 i teških egzacerbacija (95% CI: 19% do 31%; $p < 0,001$) u poređenju sa placeboom, 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 placeboom za 15% (95% CI: 7% do 22%; $p < 0,001$) i 18% (95% CI: 11% do 24%; $p < 0,001$), tim redom.

Kvalitet života, određen pomoću "*St George's Respiratory Questionnaire*" (SGRO) je poboljšán primenom svake pojedinačne terapije u poređenju sa placeboom. Prosečno poboljšanje tokom tri godine za lek salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa placeboom bio je -3,1 jedinice (95% CI: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$), u poređenju sa salmeterolom je bio -2,2 jedinice ($p < 0,001$) i u poređenju sa FP je bio -1,2 jedinice ($p = 0,017$). Smanjenje za 4 jedinice se smatra klinički značajnim.

Očekivana verovatnoća tokom 3 godine za javljanje pneumonije kao neželjenog događaja bila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za lek salmeterol/flutikazonpropionat (*hazard ratio* za lek salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa placeboom: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Nije bilo porasta broja smrtnih slučajeva uzrokovanih pneumonijom; smrtnost tokom ispitivanja koja je prevashodno pripisana pneumoniji bila je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP i 8 za lek salmeterol/flutikazonpropionat. Nema značajne razlike u verovatnoći od pojave preloma kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% lek salmeterol/flutikazonpropionat); *Hazard ratio* za lek salmeterol/flutikazonpropionat u poređenju sa placeboom: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$.

Placebo kontrolisana klinička ispitivanja, u trajanju preko 6 i 12 meseci su pokazala da redovna upotreba leka salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju i smanjuje nedostatak vazduha kao i primenu lekova za ublažavanje tegoba.

Klinička ispitivanja SCO40043 i SCO100250 su bila randomizovana, dvostruko-slepa, ponovljena klinička ispitivanja na paralelnim grupama kojima je poređeno dejstvo leka salmeterol/flutikazonpropionat 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 učestalost umerenih/teških egzacerbacija na godišnjem nivou, kod ispitanika sa HOBP sa predviđenim FEV₁ manjim od 50% 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 tokom koga je kod svih ispitanika primenjivan (*open label*) salmeterol/FP 50/250 u cilju standardizacije farmakoterapije HOBP i stabilizacije oboljenja pre randomizacije na slepo kliničko ispitivanje sa primenom medikacije tokom 52 nedelje. Ispitanici su bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupu u kojoj je primenjen salmeterol/FP 50/250 (ukupno ITT $n = 776$) ili u grupu u kojoj je primenjen salmeterol (ukupno ITT $n = 778$). Pre uvodnog perioda ispitanici su prekinuli sa primenom prethodne terapije HOBP, izuzev bronhodilatatora sa kratkim dejstvom. Istovremena primena bronhodilatatora dugog dejstva inhalacionim putem (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 vodiče za primenu. Tokom kliničkih ispitivanja ispitanici su primenjivali salbutamol prema potrebi.

Rezultati oba klinička ispitivanja pokazali su da je terapija lekom salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/250 mikrograma imala za posledicu značajno smanjenje učestalosti umerenih/teških egzacerbacija HOBP na godišnjem nivou u poređenju sa salmeterolom (SCO40043: 1,06 i 1,53 po ispitaniku godišnje, tim redom, odnos učestalosti 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 i 1,59 po ispitaniku godišnje, tim redom, odnos učestalosti 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$). Zaključci u vezi sa

merilima sekundarne efikasnosti (vreme do pojave prve umerene/teške egzacerbacije bolesti, učestalost egzacerbacija na godišnjem nivou koje zahtevaju primenu oralne kortikosteroidne terapije, jutarnji FEV1 pre primene doze leka) dali su značaju prednost primeni leka salmeterol/flutikazonpropionat 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 primenjen lek salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno u poređenju sa salmeterolom. U grupi u kojoj je primenjen lek salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno kod 55 (7%) ispitanika prijavljeni su događaji u vezi sa pneumonijom i kod 25 (3%) ispitanika u grupi u kojoj je primenjen salmeterol. Povećana učestalost prijave pneumonije prilikom primene leka salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/250 mikrograma dva puta dnevno slična je učestalosti prijave nakon primene terapije leka salmeterol/flutikazonpropionat 50 mikrograma/500 mikrograma dva puta dnevno u TORCH kliničkom ispitivanju.

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

SMART je bilo multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje sa paralelnim grupama u trajanju od 28 nedelja u SAD, koje je metodom slučajnog izbora odredilo da 13176 pacijenata dobija salmeterol (50 mikrograma dva puta dnevno), a da 13179 pacijenata dobija placebo, kao dodatak uobičajene terapije astme tih pacijenata. Pacijenti su uključeni u ispitivanje ukoliko su imali ≥ 12 godina, bolovali od astme i ako su se lečili nekim lekom za astmu (ali ne dugodelujućim beta-agonistom). Upotreba inhalacionih kortikosteroida na početku pri uključivanju u studiju bila je registrovana, ali nije bila tražena za samo ispitivanje. Primarna finalna tačka u SMART-u bila je kombinacija broja smrtnih ishoda respiratornog porekla i broja respiratornih događaja opasnih po život.

Ključni nalazi iz studije SMART: primarna finalna tačka

| Grupa pacijenata | Broj događaja primarne finalne tačke/broj pacijenata | | Relativni rizik (95% interval poverenja) |
|--|--|----------------|--|
| | salmeterol | placebo | |
| Svi pacijenti | 50/13,176 | 36/13,179 | 1.40 (0.91, 2.14) |
| Pacijenti koji su koristili inhalacione steroide | 23/6,127 | 19/6,138 | 1.21 (0.66, 2.23) |
| Pacijenti koji nisu koristili inhalacione steroide | 27/7,049 | 17/7,041 | 1.60 (0.87, 2.93) |
| Pacijenti afro-američkog porekla | 20/2,366 | 5/2,319 | 4.10 (1.54, 10.90) |

(Rizik štampan masnim slovima je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95%)

Ključni nalazi iz studije SMART u pogledu primene inhalacionih steroida na početku ispitivanja: sekundarna finalna tačka

| | Broj događaja sekundarne finalne tačke/broj pacijenata | | Relativni rizik (95% interval poverenja) |
|--|--|---------|--|
| | salmeterol | placebo | |
| Smrtni ishod respiratornog porekla | | | |
| Pacijenti koji su koristili inhalacione steroide | 10/6127 | 5/6138 | 2.01 (0.69, 5.86) |
| Pacijenti koji nisu koristili | 14/7049 | 6/7041 | 2.28 (0.88, 5.94) |

| | | | |
|--|----------------|---------------|--------------------------|
| inhalacione steroide | | | |
| Kombinacija slučajeva smrtnog ishoda povezanog sa astmom ili po život opasnih događaja | | | |
| Pacijenti koji su upotrebljavali inhalacione steroide | 16/6127 | 13/6138 | 1.24 (0.60, 2.58) |
| Pacijenti koji nisu upotrebljavali inhalacione steroide | 21/7049 | 9/7041 | 2.39 (1.10, 5.22) |
| Smrtni ishod povezan sa astmom | | | |
| Pacijenti koji su upotrebljavali inhalacione steroide | 4/6127 | 3/6138 | 1.35 (0.30, 6.04) |
| Pacijenti koji nisu upotrebljavali inhalacione steroide | 9/7049 | 0/7041 | * |

(* nije moguće izračunati jer nije bilo tih događaja u grupi koja je primala placebo. Rizik odštampam masnim brojkama je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95%. Sekundarne finalne tačke u prethodnoj tabeli dostigle su statistički značaj u čitavoj populaciji.) Sekundarne finalne tačke kombinacija smrti zbog svih uzroka ili po život opasnih manifestacija, smrt zbog svih uzroka, ili hospitalizacija zbog svih uzroka nisu dostigle statistički značaj u čitavoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Prilikom primene salmeterola i flutikazonpropionata u kombinaciji putem inhalacije, farmakokinetika svake komponente je bila slična onoj koja se zapaža pri njihovoj odvojenoj primeni. Stoga se u farmakokinetičkom pogledu, svaka komponenta može 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 raspoloživih podataka u vezi sa farmakokinetikom salmeterola zbog tehničkih poteškoća u određivanju koncentracije leka u plazmi, usled niskih koncentracija leka u plazmi pri primeni terapijskih doza (približno 200 pikograma/mL ili manje) koje se postižu nakon inhalacije.

Flutikazonpropionat:

Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze inhaliranog flutikazonpropionata kod zdravih ispitanika varira između približno 5-11% u odnosu na normalnu dozu, u zavisnosti od sredstva za inhaliranje koji se koristi. Kod pacijenata sa astmom ili HOBP-om, zabeležen je manji stepen sistemske ekspozicije 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 sistemskej ekspoziciji zbog male rastvorljivosti u vodi i pre-sistemskeg metabolizma, što za posledicu ima oralnu bioraspoloživost manju od 1%. Postoji linearno povećanje sistemske ekspozicije pri povećanju inhalacione doze.

Dispozicija flutikazonpropionata se karakteriše visokim plazma klirensom (1150 mL/min), velikim volumenom distribucije u ravnotežnom stanju (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. Glavna putanja jeste metabolizam do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline, pomoću citohrom P450 enzima CYP3A4. U fecesu se takođe nalaze 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.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Jedini bezbednosni problemi koji se mogu ispoljiti kod ljudi, potiču iz odvojenih ispitivanja toksičnosti salmeterola i flutikazonpropionata kod životinja i odnose se na potencirane farmakološke efekte pojedinačnih komponenti leka salmeterol/flutikazonpropionat.

U okviru prekliničkih ispitivanja reproduktivne toksičnosti, pokazano je da glukokortikoidi izazivaju malformacije (rascepljeno nepce, malformacije skeleta). Međutim, rezultati ovih ispitivanja na životinjama izgleda da nisu značajni za ljude, kada se primenjuju preporučene doze. Ispitivanja salmeterola na životinjama pokazala su embriofetalnu toksičnost samo pri visokim nivoima izloženosti salmeterolu. Nakon istovremene primene glukokortikoida i salmeterola kod pacova, registrovani su transpozicija umbilikalne arterije i nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti, pri primeni doza koje su povezane sa poznatim anomalijama izazvanim glukokortikoidima. 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

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

Spoljnje 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 inhalacijom oslobađa prašak koji 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: 515-01-01639-17-001

Asaris, 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza: 515-01-01642-17-001

Asaris, 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza: 515-01-01644-17-001

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

Asaris, 50 mikrograma/doza + 100 mikrograma/doza: 03.10.2018.

Asaris, 50 mikrograma/doza + 250 mikrograma/doza: 03.10.2018.

Asaris, 50 mikrograma/doza + 500 mikrograma/doza: 03.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.