

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Alaphion/Алапхион 25 микрограми/125 микрограми/инхалација, инхалациска суспензија под притисок
Alaphion/Алапхион 25 микрограми/250 микрограми/инхалација, инхалациска суспензија под притисок

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секое едно активирање на Alaphion, инхалациската суспензија под притисок обезбедува: 25 микрограми салметерол (како салметерол ксинафоат) и 125 или 250 микрограми флутиказон пропионат (добиеени преку вентилот). Ова е еднакво на 21 микрограми салметрол и 110 или 220 микрограми флутиказон пропионат добиени од механизмот (ослободена доза).

За целосната листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Инхалациска суспензија под притисок

Канистерот содржи бел до белузлав прашок.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Alaphion, инхалациска суспензија под притисок е индицирана за регуларен третман на астма каде употребата на комбинирана терапија од (бета -2 агонист и инхалаторен кортикостероид со долго дејство) е соодветна за:

- пациенти кај кои не е соодветно контролирана со инхалаторни кортикостероиди и „по потреба“ инхалираниот бета-2-агонист со кратко дејство или
- пациенти кај кои веќе е соодветно контролирана од двата инхалаторни кортикостероиди и бета-2-агонист со долго дејство.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Alaphion, инхалациската суспензија под притисок треба да се администрира само со инхалација.

Пациентите треба да се известат дека Alaphion, инхалациската суспензија под притисок мора се употребува секојдневно за оптимална корист, дури и при асимптоматичност.

Пациентите треба редовно да се преиспитуваат од страна на лекар, така што јачината на Alaphion инхалациската суспензија под притисок која ја примаат, да остане оптимална и може да се промени само по лекарски совет.

Дозата треба да се титрира до најниската која ефикасно ги контролира симптомите на болеста. Онаму каде симптомите се контролираат со најниската јачина на оваа или некоја алтернативна комбинација од фиксна доза, дадена два пати дневно, следниот чекор треба да вклучува проверка дали контролата може да се одржи само со инхалаторен кортикостероид.

Алтернативно, пациентите на кои им е потребен долгоделувачки β_2 агонист, може да се титрираат на салметерол и флутиказон пропионат, даден еднаш дневно, доколку лекарот смета дека тоа би било соодветно за одржување на контрола на болеста. Во случај на дозирање еднаш дневно, доколку пациентот има историја на ноќни симптоми, администрацијата на лекот треба да биде навечер, а кога пациентот има историја на симптоми воглавно во текот на денот, администрацијата на лекот треба да биде наутро.



На пациентите треба да им се препише јачина на Alaphion, инхалациската суспензија под притисок која ја содржи соодветната доза флутиказон пропионат во однос на сериозноста на нивното заболување.

Препорачани дози:

Возрасни и адолесценти на 12 години или повеќе

- Две инхалации од 25 микрограми салметрол и 125 микрограми флутиказон пропионат два пати на ден, или
- Две инхалации од 25 микрограми салметрол и 250 микрограми флутиказон пропионат два пати на ден.

Во споредба со инхалираниот флутиказон пропионат кој се употребува само како почетна терапија, јасна корист не може да се забележи ако еден или два критериуми од сериозноста недостасуваат. Обично инхалираните кортикостероиди остануваат само почетна терапија за повеќето пациенти. Alaphion, инхалациската суспензија под притисок не се употребува како почетен третман на лесна астма.

Употребата на спејсер со Alaphion инхалациска суспензија под притисок се препорачува за пациенти кои имаат или би можеле да имаат тешкотии да го координираат користењето со инспирацијата.

Може да се употреби спејсер како што е Volumatic или AeroChamber Plus или други видови спејсери (во зависност од националните упатства). Фармакокинетичките податоци од една доза покажале дека системската изложеност на салметрол и флутиказон пропионат може да се промени во зависност од различни спејсери кои се употребуваат (видете дел 4.4).

На пациентите треба да им се дадат упатства за правилна употреба и грижа за нивниот инхалатор и спејсер и треба технички да се проверат за да се осигура дека постои оптимално испорака на инхалираниот лек во белите дробови. **Пациентите треба да продолжат да го употребуваат истиот спејсер, бидејќи менувањето спејсери може да резултира во промени на дозата која се доставува во белите дробови (видете дел 4.4).** Повторното титрирањето на најниската ефективна доза треба да следува по секоја промена на спејсер.

Специјални групи на пациенти:

Нема потреба за прилагодување на дозата за повозрасни пациенти или за оние со бубрежни оштетувања. Нема достапни податоци за употреба на Alaphion, инхалациската суспензија под притисок кај пациенти со хепатитични нарушувања.

Упатства за употреба:

На пациентите треба да им се дадат упатства за правилно употреба на нивните инхалатори (видете го упатството со информации за пациентите).

За време на инхалацијата се препорачува пациентот да седи или стои. Инхалаторот е дизајниран за употреба во вертикална положба.

Тестирање на инхалаторот:

Пред првата употреба пациентите треба да го отстранат капакот од делот за уста нежно стискајќи ги страните од капакот, добро протресете го инхалаторот, земете го инхалаторот меѓу прстите и палецот со палецот во основата под делот за уста и ослободете четири инхалации во воздухот за да се осигурате дека работи. Инхалаторот треба да се протресува непосредно пред секоја инхалација. Ако инхалаторот не се употреби една недела или повеќе по отстранување на капакот од делот за уста пациентите треба добро да го протресат и да испуштат две инхалации во воздухот.

Употреба на инхалаторот:

1. Пациентите треба да го отстранат капакот од делот за уста со нежно стискање на страните од капакот.
2. Пациентите треба да проверат дали во внатрешноста и на надворешната страна од инхалаторот вклучувајќи го и делот за уста дали има неприцврстени елементи.



3. Пациентите треба добро да го протресат инхалаторот за да се осигураат дека се отстранети какви било неприцврстени елементи и дека содржината во инхалаторот е добро измешана.
4. Пациентите треба да го држат инхалаторот исправено нагоре меѓу прстите и палецот така што палецот ќе биде на основата, под делот за устата.
5. Пациентите треба да издишат додека им е пријатно и потоа да го стават делот за уста во нивната уста помеѓу забите и да ги затворат усните околу него. На пациентите треба да им се дадат инструкции да не го гризат делот за уста.
6. Веднаш откако ќе почнат да вдишуваат преку устата, пациентите треба цврсто да го притиснат горниот дел од инхалаторот за да го испуштат Alaphion, инхалациската суспензија под притисок додека се уште вдишуваат постојано и длабоко.
7. Додека го задржуваат здивот, пациентите треба да го извадат инхалаторот од устата и да го тргнат прстот од врвот. Пациентите треба да продолжат да го задржуваат здивот додека им е пријатно.
8. За да ја земат втората инхалација пациентите треба да го држат инхалаторот исправено и да почекаат околу половина минута пред да ги повторат чекорите 3 до 7.
9. Пациентите треба веднаш да го стават капакот на делот за уста во вистинската насока цврсто да го притиснат капакот на место. Капакот не бара премногу сила и ќе испушти звук кога ќе се намести на правата позиција.

ВАЖНО

Пациентите не треба да брзаат низ фазите 5, 6 и 7. Важно е пациентите да започнат да дишат колку што е можно побавно непосредно пред употреба на инхалаторот. Пациентите треба да вежбаат пред огледало првите неколку пати. Ако видат магла пред нивниот инхалатор или на страните од нивната уста би требало да почнат одново од фаза 2.

Пациентите треба да земат замена кога нивниот индикатор ќе го покаже бројот '40' и бојата на индикаторот за доза ќе се промени од зелена на црвена. Престанете да го употребувате инхалаторот кога индикаторот покажува „0“, бидејќи доколку има преостанати инхалации во инструментот, тие може нема да ви бидат доволни за цела доза. Никогаш не се обидувајте да ги смените бројките на индикаторот или да го отстраните индикаторот од механизмот. Индикаторот не може да се ресетира и е цврсто прицврстен на механизмот.

Чистење:

Вашиот инхалатор треба да се чисти најмалку еднаш неделно.

1. Отстранете го капакот од делот за устата.
2. Не го отстранувајте канистерот од пластичното пакување.
3. Избришете ја внатрешноста и надворешната страна на делот за устата и пластичната кутија со сува крпа или марамче.
4. Вратете го капакот на делот за уста во правилната насока. Капакот не бара премногу сила и ќе испушти звук кога ќе се намести на правата позиција.

НЕ ГО СТАВАЈТЕ МЕТАЛНИОТ КОНТЕЈНЕР ВО ВОДА

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на салметерол и флутиказон или на некој од ексципиенсите кои се наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Alaphion, инхалациската суспензија под притисок не треба да се употребува за третирање на акутни симптоми на астма за кои е потребен бронходилататор со кратко дејство. Пациентите треба да се советуваат секогаш да имаат достапен медицинскиот производ кој се употребува за ослободување при акутен напад на астма.



Пациентите не треба да започнуваат да го употребуваат Alaphion, инхалациска суспензија под притисок за време на егзацербации на болеста или ако при сериозно или акутно влошување на астмата.

Сериозните несакани ефекти поврзани со астмата и егзацербациите може да се појават за време на третманот со Alaphion инхалациската суспензија под притисок. Од пациентите треба да се побара да го продолжат лекувањето но да побараат медицински совет ако симптомите на астма останат неконтролирани или се влошат по започнувањето со Alaphion, инхалациската суспензија под притисок.

Зголемената употреба на бронходилататорите со кратко дејство за ослободување од симптомите на астмата покажува на влошување на астмата и пациентите мора да ги прегледа лекар.

Ненадејните и напредните влошувања на астмата се заканувачки по животот на пациентот и треба да направи итен медицински преглед. Треба да се размисли за зголемување на кортикостероидната терапија.

Откако симптомите на астма ќе се ставаат под контрола може да се размисли за постепено намалување на дозата од Alaphion, инхалациската суспензија под притисок. Важен е редовниот надзор над пациентите по намалување на терапијата.

Терапијата со Alaphion, инхалациската суспензија под притисок не треба да се прекине одеднаш, поради ризик од егзацербација. Терапијата треба да се намалува под лекарски надзор.

Како и со сите инхалирачки медицински средства кои содржат кортикостероиди Alaphion, инхалациската суспензија под притисок треба да се употребува внимателно кај пациенти со пулмонарна туберкулоза, и габични, вирусни или други инфекции на дишните патишта.

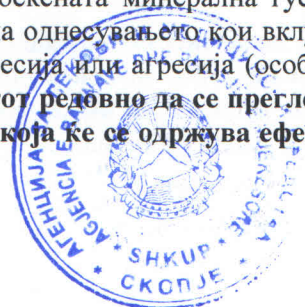
Ретко, Alaphion, инхалациската суспензија под притисок може да предизвика срцева аритмија, на пример суправентрикуларна тахикардија, екстрасистоли и атријална фибрилација и благо краткотрајно намалување на серумскиот калиум при високи дози од терапијата. Затоа Alaphion, инхалациската суспензија под притисок треба да се употребува внимателно кај пациенти со сериозни кардиоваскуларни болести, абнормалности во срцевиот ритам, дијабетес мелитус, тиротоксикоза, непоправена хипокалемиа или пациенти склони на ниски нивоа на серумски калиум.

Многу ретко имало зголемување на нивото на гликоза во крвта (видете дел 4.8) и тоа треба да се земе во предвид кога им се препишува на пациенти со историја на дијабетес мелитус.

Како и со другата инхалациска терапија може да се појави парадоксален бронхоспазам со непосредно зголемување на отежнетото дишење па дозирањето со Alaphion, инхалациската суспензија под притисок треба да се прекине веднаш, да се прегледа пациентот и да се примени друга терапија.

Пријавени биле фармаколошки несакани ефекти на третманот со β_2 агонист, како што се тремор, палпитации и главоболка, но тие имаат тенденција да бидат минливи и да се намалат со редовна терапија.

Системските ефекти може да се појават со сите кортикостероиди инхалатори, особено на високи дози препишани на долги периоди. Овие ефекти се помалку веројатни да се случат отколку кај оралните кортикостероиди. Можните системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, карактеристики на Кушингоид, супресија на надбубрежни жлезди и намалување на коскената минерална густината, катаракта и глауком, а поретко и различни психолошки или ефекти на однесувањето кои вклучуваат психомоторна хиперактивност, проблеми со спиењето, нервоза, депресија или агресија (особено кај деца) (Видете дел *Педијатриска популација*). **Затоа е важно пациентот редовно да се прегледува и дозата на инхалиран кортикостероид да се намали на најмала на која ќе се одржува ефективна контрола на астмата.**



Продолжен третман на пациентите со високи дози на инхалирани кортикостероиди може да резултираат со супресија на надбубрежната жлезда и акутна надбубрежна криза. Многу ретки се случаите на супресија на надбубрежните жлезди и акутна надбубрежна криза се, исто така, опишани со дози флутиказон пропионат меѓу 500 и помалку од 1000 микрограми. Ситуациите кои би можеле да предизвикаат акутни надбубрежни кризи, вклучуваат траума, операција, инфекции или брзо намалување на дозата. Следните симптоми се типично нејасни и може да вклучуваат анорексија, болки во стомакот, губење тежина, главоболка, гадење и повраќање, хипотензија, намалено ниво на свесност, хипогликемија и напади. Дополнително системски покривање со кортикостероиди треба да се размисли за време на периоди на стрес или закажани операции.

Системската апсорпција на салметорал и флутиказон пропионат е главно преку белите дробови. Бидејќи употребувањето на спејсер со одредена доза преку инхалатор може да го зголеми примањето на лекот во белите дробови треба да се напомени дека ова би можело да доведе до зголемување на ризикот од системски несакани ефекти. Фармакокинетичките податоци на поединечна доза покажале дека системската изложеност на салметрол и флутиказон пропионат може да се различни со употреба на различни спејсери.

Придобивките од терапијата со инхалиран флутиказон пропионат треба да ја минимизираат потребата од орални стероиди, но пациентите кои употребувале орални стероиди претходно може да бидат под ризик од нарушени резерви на надбубрежните жлезди одреден период. Пациентите кои барале висока доза на итна терапија со кортикостероиди во минатото се, исто така, изложени на ризик. Оваа можност за останати нарушувања треба секогаш да се има во предвид при итни случаи и закажани ситуации кои би можеле да предизвикаат стрес и мора да се размисли за соодветен третман со кортикостероиди. Обемот на оштетувањето на надбубрежните жлезди може да бара совет од специјалист пред закажаните операции.

Ритонавир може значајно да ја зголеми концентрацијата на флутиказон пропионат во плазмата. Затоа треба да се избегнува истовремена употреба, освен ако можната придобивка за пациентот не е поголема од ризикот од системски несакани ефекти од кортикостероиди. Постои и зголемен ризик од системски несакани ефекти кога се комбинира флутиказон пропионат со други можни СУРЗА инхибитори (види дел 4.5).

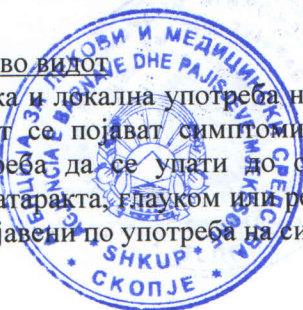
Истовремена употреба на системски кетоконзол значајно ја зголемува системската изложеност на салметрол. Тоа може да доведе до зголемување на појавата на системски ефекти (на пр. продолжување на QTc-интервалот и палпитации). Затоа треба да се избегнува истовремениот третман со кетоконазол или друг можел СУРЗА4 инхибитор, освен ако придобивките се поголеми од можното зголемување на ризикот од системски несакани ефекти од третманот со салметрол (Видете дел 4.5).

Пациенти со ХОББ

Имало зголемен број на инфекции на долниот респираторен тракт (особено пневмонија и бронхитис) во тригодишна студија на пациенти со хронични опструктивни белодробни болести (ХОББ) кои добивале далметерол и флутиказон инхалациската суспензија под притисок споредено со плацебо (видете дел 4.8). Во 3 годишна ХОББ студија кај пациентите со понизок индекс на телесна маса ($<25\text{kg/m}^2$) и кај пациентите со многу сериозни болести (предвиден $\text{FEV}_1 < 30\%$) постоел најголем ризик за добивање пневмонија без оглед на третманот. Лекарите треба да останат претпазливи заради можното појавување на пневмонија и други инфекции на долниот респираторен тракт кај пациентите со ХОББ бидејќи клиничките карактеристики на таквите болести и егзацербација често се поклопуваат. Ако пациент со сериозно ХОББ имал пневмонија третманот со Alaphion инхалациската суспензија под притисок треба уште еднаш да се процени.

Нарушувања во видот

При системска и локална употреба на кортикостероиди, биле пријавени нарушувања во видот. Ако кај пациентот се појават симптоми како што се заматен вид или други визуелни нарушувања, пациентот треба да се упати до офталмолог за проценка на можните причини, кои може да вклучуваат катаракт, глауком или ретки болести како централна серозна хориоретинопатија (CSCR) кои биле пријавени по употреба на системски и локални кортикостероиди.



Педијатриска популација

Деца и адолесцентите <16 години, кои земаат високи дози флутиказон пропионат (типично ≥ 1000 микрограми на ден) може да се изложени на посебен ризик од системски ефекти. Системските ефекти може да се појават особено ако високите дози се препишани за подолг период. Можните системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, карактеристики на Кушингоид, супресија на надбубрежни жлезди, акутна надбубрежна криза и застој во развојот кај адолесцентите, а ретко и психолошки или ефекти на однесувањето кои вклучуваат психомоторна хиперактивност, проблеми со спиењето, нервоза, депресија или агресија. Треба да се земе во предвид и упатување на децата или адолесцентите кон педијатарски респираторен специјалист.

Се препорачува постојано да се надгледува висината на адолесценти кои примаат долг третман со инхалиран кортикостероид.

Дозата на инхалиран кортикостероид треба да се намали до најмала доза на која може да се одржува ефективна контрола на астмата.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

β – адренергичните блокатори може да го намалат или антагонизираат ефектот на салметерол. И неселективните и селективните бета-блокери треба да се избегнуваат кај пациенти со астма освен ако не постои оправдана причина за нивна употреба. При терапија со β_2 агонисти, може да дојде до потенцијална сериозна хипокалемија. Особено внимание се препорачува при тешка акутна астма, бидејќи овој ефект може да биде потенциран со истовремен третман со деривати на ксантин, стероиди и диуретици.

Истовремената употреба со други лекови кои содржат бета-адренергици може да има потенцијално адитивен ефект.

Флутиказон Пропионат

Во нормални околности ниски плазма концентрации на флутиказон пропионат се постигнуваат по инхалирање на дозата, како резултат на прекумерен метаболизам по првото поминување и високо системски клиренс посредуван преку цитохромот P450 3A4 во цревата и црниот дроб. Оттука клинички значајните интеракции на лекови со посредство на флутиказон пропионат најверојатно нема.

Во студија на интеракцијата кај здрави пациенти со интраназален флутиказон пропионат, ритонавир (високо потентен инхибитор на цитохром P450 3A4) 100 mg b.i.d ја зголемил плазма концентрацијата на флутиказон пропионат неколку стотици пати со значително намалени концентрации на серумски кортизол. Недостигаат информации за инхалиран флутиказон пропионат, но се очекува забележлив раст во нивоата во плазмата на флутиказон пропионат. Пријавени се случаи на Кушингов синдром и супресија на надбубрежни жлезди. Комбинацијата треба да се избегнува, освен ако придобивките не се поголеми од ризикот од системските глюкокортикоидни несакани ефекти.

Во мало истражување со здрави доброволци, помалку потентниот CYP3 A инхибитор кетоконазол го зголемил изложувањето на флутиказон пропионат после една инхалација за 150%. Ова резултирало со поголемо намалување на кортизол во плазма во споредба со употреба само на флутиказон пропионат. Заеднички третман со други потентни CYP3 A инхибитори како што е итраконазол, исто така, се очекува да ја зголеми изложеноста на системскиот флутиказон пропионат и ризикот од системски несакани ефекти. Се препорачува внимание и долготрајно лекување со такви лекови, доколку е можно, да се избегне.

Салметрол

Потентни CYP3A4 инхибитори

Ко-администрирање со кетоконазол (400 mg орално еднаш дневно) и салметерол (50 микрограми инхалирани два пати на ден) кај 15 здрави пациенти во рок од 7 дена резултирало во значаен раст на



изложеност на салметерол во плазмата (1.4-fold C_{max} and 15-fold AUC). Ова може да доведе до зголемен ризик за појава на други системски ефекти од третманот со салметрол (на пр. пролонгирање на QTc-интервалот и палпитации) споредено со третман само со салметрол или кетоназол (видете дел 4.4).

Не се забележани клинички значајни ефекти на крвниот притисок, пулс, и нивоата на глукоза во крвта и калиум во крвта. Заедничката администрација со кетоназол не ја зголемила елминацијата на полу-животот на салметрол или зголемена акумулација на салметрол по повторена доза.

Треба да се избегнува истовремена администрација со кетоназол, освен ако придобивките не се поголеми од можниот зголемен ризик од несакани ефекти од третманот со салметрол. Веројатно е да има сличен ризик од интеракција со други потентни CYP3A4 инхибитори (на пр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени CYP 3A4 инхибитори

Заедничката администрација со еритромицин (500mg mg орално еднаш дневно) и салметерол (50 микрограми инхалирани два пати на ден) кај 15 здрави пациенти во рок од 6 дена резултирало во мал и статистички безначаен раст на изложеност на салметерол (1.4-fold C_{max} and 1.2-fold AUC). Заедничката администрација со еритромицин не е поврзана со сериозни несакани ефекти.

4.6 Плодност, бременост и доење

Плодност

Нема податоци на луѓе. Сепак студиите на животни не покажале ефекти на салметерол или флутиказон пропионат на плодноста.

Бременост

Голема количина на податоци за бремени жени (над 1000 резултати за бременост) укажуваат дека нема малформации или токсичност на фетусот/новороденчето од салметерол и флутиказон пропионат. Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност послем администрација на бета-2 адренорецептор агонисти и глукостероиди (видете дел 5.3).

Воведување на Alaphion инхалациската суспензија под притисок кај бремени жени треба да се размисли само ако очекуваната корист за мајката е поголема од кој било можен ризик за фетусот.

За третманот на бремени жени треба да се употребува најмалата ефективна доза на флутиказон пропионат потребна за одржување соодветна контрола на астмата.

Доење

Не е познато дали салметерол и флутиказон пропионат/метаболитите се излучуваат во мајчиното млеко. Студиите покажале дека салметерол и флутиказон пропионат и нивните метаболити се излучуваат во млекото на стаорци.

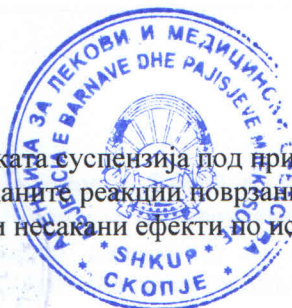
Не може да се исклучи ризикот од доење на новороденчиња. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Alaphion инхалациската суспензија под притисок имајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и користење на машини

Не биле изведени студии за ефектите врз способноста за возење и користење на машини.

4.8 Несакани ефекти

Бидејќи Alaphion инхалациската суспензија под притисок содржи салметрол и флутиказон пропионат видот и сериозноста на несаканите реакции поврзани со секое од соединенијата може да се очекуваат. Нема појава на дополнителни несакани ефекти по истовремено употреба на двете соединенија.



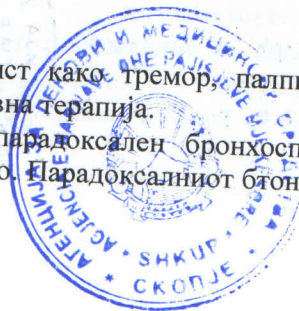
Несаканите настани кои се поврзани со салметерол/флутиказон пропионат се дадени подолу според систем на класа на органи и фреквенција. Зачестеноста се дефинира како: многу честа ($\geq 1/10$), честа ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку честа ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретка ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1000$) и непозната (не може да се процени од достапните податоци). Зачестеноста е добиена од податоци од клиничко испитување. Појавата со плацебо не е земена предвид.

Класа на органски систем	Несакан ефект	Зачестеност
Инфекции и инфестации	Кандидијаза на устата и грлото Пневмонија Бронхитис Кандидијаза на езофагусот	Честа Честа ^{1,3} Честа ^{1,3} Ретка
Нарушувања на имуниот систем	Реакции на пречувствителност со следните манифестации: Кожни хиперсензитивни реакции Ангиоедем (главно на лицето и орофарингален едем) Респираторни симптоми (диспнеа) Респираторни симптоми (bronхоспазма) Анафилактичка реакција која вклучува анафилактички шок	Помалку честа Ретка Помалку честа Ретка
Нарушувања на ендокриниот систем	Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, надбубрежно затајување, заостанатост во растот кај деца и адолесценти Намалена густина на минералите во коските	Ретка Ретка ⁴
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипокалемија Хипергликемија	Честа ³ Помалку честа ⁴
Психијатриски нарушувања	Вознемиреност Проблеми со спиењето Промени во однесувањето, кои вклучуваат хиперактивност и раздразливост (главно кај деца) Депресија, агресија (главно кај деца)	Помалку честа Помалку честа Ретка Не е познато
Нарушување на нервниот систем	Главоболка Тресење	Многу честа ¹ Помалку честа
Нарушувања на видот	Катаракта Глауком Заматен вид	Помалку честа Ретка ⁴ Не е познато ⁴
Срцеви нарушувања	Палпитации Тахикардија Срцева аритмија (вклучувајќи суправентикларна тахикардија и екстрасистоли) Атријална фибрилација Ангина пекторис	Помалку честа Помалку честа Ретка Помалку честа Помалку честа
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Назофарингитис Иритација на грлото Засипнатост/дисфонија Синузитис Парадоксална бронхоспазма	Многу честа ^{2,3} Честа Честа Честа ^{1,3} Ретка ⁴
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Контузија	Честа ^{1,3}
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Мускулни грчеви Скршеници Артралгија Мијалгија	Честа Честа ^{1,3} Честа Честа

1. Често пријавени кај плацебо
2. Многу често пријавени кај плацебо
3. Пријавени по 3 години во ХОББ студија
4. Види дел 4.4.

Опис на избраните несакани реакции

Фармаколошките несакани ефекти на третманот со бета-2 агонист како тремор, палпитации и главоболка се пријавени, но се краткотрајни и се намалуваат со редовна терапија. Како и кај други инхалациски терапии, може да се покави парадоксален бронхоспазам, со моментално зголмено отежнато дишење и краток здив по дозирањето. Парадоксалниот бронхоспазам



реагира на брзоделувачки бтонходилататот и треба веднаш да се лекува. Веднаш треба да се прекине употребата на салметерол и флутиказон, а пациентот да се процени од страна на лекар и по потреба да се започне со алтернативна терапија.

Заради компонентата флутиказон пропионат кај некои пациенти може да се појават засипнатост и кандидијаза (воспаление) на устата и грлото. И засипнатоста и појавувањето на кандидијаза може да се намалат со плакнење со вода по земање на производот. Симптоматичката кандидијаза може да се третира со анти-фунгална терапија, а сепак да се продолжи со Alaphion инхалациската суспензија под притисок.

Педијатриска популација

Можните системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидален изглед, адренална супресија и забавен раст кај адолесценти (видете дел 4.4). Кај адолесцентите исто така може да се појават анскиозност, нарушување во спиењето и промени во однесувањето, вклучително хиперактивност и раздразливост.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Од клиничките испитувања нема достапни податоци за предозирање со Alaphion инхалациската суспензија под притисок, но сепак подолу се дадени податоци за предозирање со двата лека:

Салметерол

Знаците и симптомите на предозирање со салметрол се вртоглавица, покачен систолен крвен притисок, тремор, главоболка и тахикардија. Ако терапијата со Alaphion инхалациската суспензија под притисок мора да се повлече заради предозирање со компонентата бета-агонист од лекот, треба да се разгледа можноста за соодветна заменска терапија со стероиди. Освен тоа може да се појави и хипогликемија и треба да се размисли за надоместувањето на калиум.

Флутиказон пропионат

Акутно: Акутното вдишување на прекумерни дози флутиказон пропионат води до привремено супресија на функцијата на надбубрежните жлезди. За ова не е потреба итна акција бидејќи надбубрежната функција се враќа за неколку дена, што се оказува со мерењето на плазмениот кортизол.

Хронично: Хронично предозирање со вдишување флутиказон пропионат: Видете дел 4.4: ризик од супресија на надбубрежните жлезди.

Може да е потребно надгледување на надбубрежните жлезди. Во случаи на предозирање со флутиказон пропионат терапијата со Alaphion инхалациската суспензија под притисок, може да се продолжи со соодветно дозирање за контрола на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

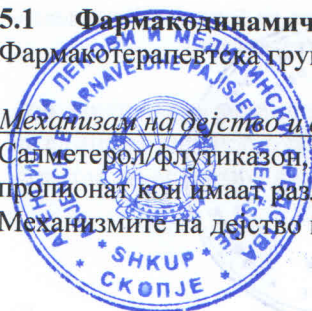
5.1 Фармакодинамични својства

Фармакотерапевтска група: Адренергици и други анти-астматици. АТС код: R03AK06

Механизам на дејство и фармакодинамични својства

Салметерол/флутиказон, инхалациска суспензија под притисок содржи салметерол и флутиказон пропионат кои имаат различен начин на дејство.

Механизмите на дејство на двата лека се опишани соодветно во продолжение:



Салметерол

Салметерол е селективен афонист на β_2 адренорецепторите со долго дејство (12 часа), со долг страничен ланец кој се поврзува со егзо-страната на рецепторот.

Салметерол овозможува долготрајна бтонходилатација, која трае најмалку 12 часа, во однос на препорачаните дози на конвенционални кратко-делувачки β_2 агонисти.

Флутиказон пропионат

Флутиказон пропионат даден преку инхалација во препорачани дози има глукокортикоидно антиинфламаторно дејство во белите дробови, што резултира со намалување на симптомите и егзацербациите на астмата, со помалку несакани ефекти, отколку кога кортикостероидите се аплицирани системски.

Клиничка ефикасност и безбедност

Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок во клинички испитувања на астма
Дванаесетмесечна студија („Стекнување оптимална контрола над астмата“ - Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL), на 3416 возрасни и адолесценти со постојана астма ја споредила безбедноста и ефикасноста на Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок наспроти инхалираните кортикостероиди (флутиказон пропионат) само за да одреди дали целите за контролирање на астмата се достижни. Третманот бил зголемуван секои 12 недели сè додека** не се постигнала *целосна контрола* или не се достигнала највисока доза од лекот. GOAL покажале дека повеќе пациенти лекувани со Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок постигнале контрола над астмата, отколку пациентите лекувани само со ИКС и оваа контрола била задржана при помала доза кортикостероиди.

**Добро контролирана* астма била постигната побрзо со Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок отколку само со ИКС. Времето на третман кај 50% од пациентите да се достигне првата добро контролирана недела беше 16 дена за Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок споредено со 37 дена за ИКС групата. Подгрупата на стероиди која наивните астматичари ја употребувале влијаело на времето до постигнување добро контролирана недела кое е 16 дена со Салметерол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок споредено со 23 дена по третманот со ИКС групата.

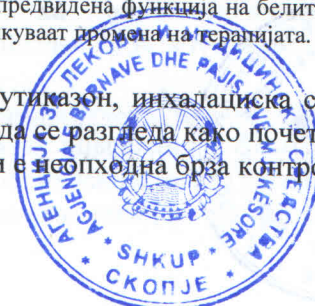
Вкупните резултати на студијата покажале:

Процент на пациенти кои постигнале * Добро контролирана (ДК) и **целосно контролирана (ЦК) астма за 12 месеци	Салметерол/ФП		ФП	
	ДК	ЦК	ДК	ЦК
Третман пред студија				
Нема ИКС (само КТБА)	78%	50%	70%	40%
Ниска доза ИКС (≤ 500 микрограми БДП или еквивалент/ден)	75%	44%	60%	28%
Средна доза ИКС ($> 500-1000$ микрограми БДП или еквивалент/ден)	62%	29%	47%	16%
Просечни резултати меѓу трите ниво на третман	71%	41%	59%	28%

* Добро контролирана астма, поврмени симптоми и употреба на краткорочен бета адренергичен агонист или помалку од 80% предвидена функција на белите дробови плус нема будење во текот на ноќта, нема егзацербации и несакани ефекти кои предизвикуваат промена на терапијата.

** Целосна контрола на астмата; нема симптоми, нема употреба на КТБА, предвидена функција на белите дробови повеќе од 80% ,нема будење во текот на ноќта и нема несакани ефекти кои предизвикуваат промена на терапијата.

Резултатите од оваа студија сугерираат дека Салметерол/флутиказон, инхалациска суспензија под притисок во доза од 50/100 микрограми два пати дневно може да се разгледа како почетна терапија за одржување кај пациенти со умерена перзистентна астма, за кои е неопходна брза контрола на астмата (видете дел 4.2)



Двојно слепа произволна паралелна групна студија на 318 пациенти со постојана астма со ≥ 18 години ја проценила безбедноста и толерантноста на две инхалации два пати дневно (двојна доза) Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок во траење од две недели. Студијата покажала дека двојното зголемување на дозата за инхалации на секоја јачина на Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок во траење од 14 дена резултирало во мал пораст на несаканите ефекти поврзани со бета-агонист (тресење; 1 пациент [1%] наспроти 0, палпитации 6 [3%] наспроти 1 [$<1\%$], грчеви во мускулите; 6[3%] наспроти 1 [$<1\%$]) и слични појава на несакани ефекти поврзани со вдишување кортикостероиди (пример: оралана кадицијаза ; 6 [6%] наспроти 16 [8%], засипнатост 2 [2%] наспроти 4 [2%]) споредено со една инхалација дневно. Малиот пораст на појавувањето несакани ефекти поврзани со бета-агонист треба да се земат предвид ако лекарот размислува за двојното зголемување на дозата Салметрол и Флутиказон инхалациската суспензија под притисок кај возрасни пациенти на кои им е потребна краткорочна терапија (до 14 дена) со вдишување кортикостероиди.

Астма

Мултицентрично истражување за астма за салметрол – SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART била студија во траење од 28 недели спроведена во САД со која се споредувала безбедноста на салметрол во однос на пациенти за плацебо како дополнување на вообичаената терапија за астма кај возрасни испитаници и адолесценти. Иако немало значајни разлики во примарниот исход на комбиниран број на смртни случаи поврзани со дишните патишта, и бројот на живото-загрозувачки настани поврзани со дишните патишта, испитувањето покажало значајно зголемување на смртни случаи поврзани со астма кај пациентите кои примале салметрол (13 смртни случаи од 13.176 пациенти, во однос на 3 смртни случаи од 13.179 кои примале плацебо. Испитувањето не е дизајнирано за процена на влијанието на истовремена примена на кортикостероиди за инхалирање, а само 47% од испитаниците пријавиле на почетокот употреба на ICS.

Безбедност и ефикасност на салметрол/флутиказон пропионат (FP) во однос на само флутиказон пропионат (FP) при астма

Спроведени се две мултицентрични испитувања во траење од 26 недели, со цел да се спореди безбедноста и ефикасноста на салметрол/флутиказон пропионат (FP) во однос на само флутиказон пропионат (FP), едно испитување кај возрасни пациенти и адолесценти (AUSTRI студија), а другото кај педијатриска популација на возраст од 4 до 11 години (VESTRI студија). Во двете студии, вклучените испитаници имале умерена до тешка форма на перзистентна астма, со хоспитализација поврзана со астма во анамнезата или влошување на астмата во претходните години. Примарна цел на двете испитувања било да се утврди дали додавањето на LABA во лечењето на ICS (salmeterol-FP) било неинфериорно во однос на само ICS (FP), во смисол на ризик од сериозни настани поврзани со астмата (хоспитализација поврзана со астма, ендотрахеална интубација и смрт). Секундарна цел на делотворност на овие студии било да се процени дали ICS/LABA (salmeterol/FP) комбинацијата била подобра од лечење единствено со ICS (FP), во смисол на тешко влошување на астмата (дефинирано како влошување на астмата за кое треба употреба на системски кортикостероиди најмалку 3 дена или хоспитализација или јавување на итна медицинска служба поради астма за која била потребна употреба на системски кортикостероиди.)

Рандомизирани биле вкупно 11.679 и 6.208 испитаници и добивале третман во AUSTRI и VESTRI студиите. За примарниот безбедносен исход, постигната е неинфериорност кај двете испитувања (видете табела во продолжение)

Сериозни настани поврзани со астма во 26-неделно испитување AUSTRI и VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Само FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Само FP (n = 3 101)
Композитен исход (хоспитализација поврзана со астма, ендотрахеална интубација или смрт)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	27 (0,7%)

Salmeterol-FP/FP Однос на ризик (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Смрт	0	0	0	0
Хоспитализација поврзана со астма	34	33	27	21
Ендотрахеална интубација	0	2	0	0

^a Ако резултиракката процена 95% CI за релативен ризик била помала од 2,0; тогаш е заклучена неинфериорност.

^b Ако резултиракката процена 95% CI за релативен ризик била помала од 2,675; тогаш е заклучена неинфериорност.

За секундарен сигурносен исход, намалувањето на рмето до првата егзацербација на астма за salmeterol-FP во однос на FP, е забележано кај двете студии, но само AUSTRI студијата имала статистичка значајност.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samo FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samo FP (n = 3 101)
Број на испитаници со влошување на астма	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP однос на ризик (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Употреба на лекови за астма кои содржат флутиказон пропионат во тек на бременост

Спроведена е опервациска ретроспективна епидемиолошка студија, користејќи електронски здравствени податоци од Обединето Кралство, со цел да се процени ризикот од МСМ по изложување на инхалациски FP во тек на првиот триместар од бременоста и salmeterol-FP во однос на ICS кои не содржат FP. Во оваа студија не била вклучена плацебо група.

Во групата на испитаници со астма, од 5 362 трудници изложени на ICS во првиот триместар, идентифицирани се 131 дијагностицирани МСМ. 1612 (30%) биле изложени на FP или salmeterol-FP, кај кои се идентификувани 42 дијагностицирани МСМ. Прилагодениот однос за изгедот на МСМ дијагностицирани до 1 година бил 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) за изложените на FP во однос на не-FP ICS изложените жени со умерена астма и 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) за жени со значајна до тешка астма. Не е утврдена разлика во ризикот од МСМ по изложување на FP во првиот триместар во однос на salmeterol-FP. Апсолутниот ризик од МСМ во степените на тежина на астмата се движел во опсег од 2,0 до 2,9 на 100 трудници изложени на FP, што е споредливо со резултатите од истажувањата со 15 840 бремености кои не биле изложени на терапија на астма во базите на податоци "General Practice Research Database" (2,8 МСМ настани на 100 бремености).

5.2 Фармакокинетски својства

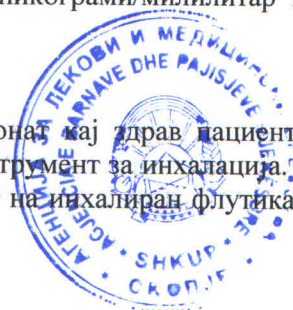
Кога салметерол и флутиказон пропионат биле администрирани во комбинација со инхалација, фармакокинетиките на секоја компонента биле слични на тие кои се забележани кога лековите биле администрирани одделно. За фармакокинетички цели секоја компонента може да биде разгледана посебно.

Салметерол:

Салметерол дејствува локално во белите дробови така што нивоата на плазма не се индикација за терапевтската ефикасност. Дополнително, постојат само ограничени податоци за фармакокинетиката на салметеролот заради техничката тешкотија за анализирање на лекот во плазмата како резултат на ниските концентрации во плазмата при терапевтски дози (околу 200 пикограми/милилитар или помалку) достигнати после инхалирана доза.

Флутиказон пропионат:

Апсолутната биодостапност на една доза инхалиран флутиказон пропионат кај здрав пациент се движи меѓу 5-11% од номиналната доза во зависност од употребениот инструмент за инхалација. Кај пациенти со астма бил забележан помал степен на системска изложеност на инхалиран флутиказон пропионат.



Системската апсорпција настанува главно преку белите дробови и на почетокот е брза а потоа продолжена. Остатокот од инхалираната доза може да биде проголтан но има минимален придонес кон системската изложеност како резултат на растворливоста во вода и пред системскиот метаболизам, резултирајќи со орална достапност помала од 1%. Постои линеарно зголемување во системската изложеност со зголемување на инхалираната доза.

Расположливоста на флутиказон пропионатот се карактеризира со висок плазматски клиренс (1150ml/min), голем волумен на дистрибуција во стабилна состојба (околу 300l) и полуживот од околу 8 часа.

Врзувањето со плазматскиот протеин е 91%.

Флутиказон пропионатот брзо се елиминира од системската циркулација. Главната пат на метаболизмот кон неактивен метаболит на карбоксилна киселина, е со ензим СYP3A4 на цитохромот P450. Други недефинирани метаболити, исто така, може да се најдат во фецесот. Реналниот клиренс на флутиказон пропионатот е занемарлив. Помалку од 5% од дозата се излучува преку урината, главно како метаболити.

Главниот дел од дозата се излучува како фецес како метаболити и непроменет лек.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Единствените податоци за безбедноста за луѓето потекнуваат од студиите врз животни за салметерол и флутиказон пропионат дадени одделно при што биле забележани ефекти поврзани со прекумерни фармаколошки дејства.

Во студиите за животинска репродукција, се покажало дека глукостероидите предизвикуваат малформации (расцепување на непцата, малформации на скелетот). Меѓутоа, овие животински експериментални резултати се чини дека не се релевантни за човечките препорачани дози. Студиите врз животни со салметерол покажале ембриофетална токсичност само при високи нива на изложеност. По коадминистрацијата, биле откриени зголемена инциденца на транспонирана папчна артерија и нецелосна осификација на тилната коска кај стаорци во дози кои се поврзуваат со познати абнормалности предизвикани од глукостероиди. Ниту салметерол ксинафоат, ниту флутиказон пропионат не покажале никаков потенцијал за генотоксичност.

Горивата кои не содржат хлорофлуорокарбон (CFC), Норфлуран (*Norflurane*), се покажало дека немаат токсичен ефект при многу високи концентрации на пареа, многу поголеми од тие на кои би можеле да бидат изложени пациентите, кај голем број на животински видови кои секојдневно биле изложени во период од две години.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Норфлуран (HFA 134a).

6.2 Инкомпатибилности

Нема информации.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Посебни услови за чување

Вратете го капакот на делот за уста во правилната позиција.

Канистерот содржи течност под притисок. Чувајте го на температура до 30°C. Не го изложувајте на температура повисока од 50°C. Не го прободувајте канистерот.

Како и повеќето медицински производи во сад под притисок, терапевтскиот ефект на овој медицински производ може да се намали кога садот е ладен.



6.5 Природата и содржината на садот

Алуминиумски канистер со соодветен вентил за мерење и пропиленски придвижувач со капак за прашина со индикатор за доза во затворено кесе кое содржи средство за сушење.

Секој сад е наполнет да содржи 120 дози.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друг вид на управување

Нема посебни барања.

7. Носител на одобрението за пуштање во промет

ПХАРМАС ЛЕКОВИ ДООЕЛ

Бул.8-ми Септември бр. 2/2 локал 13, кат 4
1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Alaphion, 25 микрограми/125 микрограми/инхалација, инхалациска суспензија под притисок:
Alaphion, 25 микрограми/250 микрограми/инхалација, инхалациска суспензија под притисок:

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

20.05.2015

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2019

