ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CYPLOS SANOHALER 50mcg/100mcg
ЦИПЛОС САНОХАЛЕР 50mcg/100mcg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција:
Секоја доза за инхалација содржи

Салметерол ксинафоат (еквивалентно на 50mcg салметерол)	72,6mcg
Флутиказон пропионат (100mcg флутиказон пропионат+5% доза во вишок)	105.0mcg

Помошни состојки:

Лактоза монохидрат	q.s 5mg

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за инхалирање.
Хомоген прашок со бела боја.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Терапевтски индикации

Астма

CYPLOS SANOHALER е индициран за редовен третман на астма, каде што е соодветно користењето на комбиниран лек (долго-делувачки β_2 агонист и инхалаторен кортикостероид) :

- Пациенти кои не се адекватно контролирани со инхалаторен кортикостероид и "по потреба" ининхалираат кратко-делувачки β_2 агонист

или

- Пациенти адекватно контролирани со двата лека, инхалаторен кортикостероид и долго-делувачки β_2 агонист

Забелешка: CYPLOS SANOHALER со јачина 50mcg/100mcg не е погоден кај деца и возрасни со тешка астма.

Хронична Опструктивна Белодробна Болест (ХОББ)

CYPLOS SANOHALER е индициран за симтоматски третман на пациенти со ХОББ со FEV_1<60% од предвидениот нормален (пред-бронходилататор) и историја на повторувачки егзацербации, кои имаат значајни симптоми и покрај регуларната бронходилататорна терапија.

4.2. Дозирање и начин на администрација

Начин на администрација:

CYPLOS SANOHALER е наменет за употреба само по пат на инхалација.

На пациентите мора да им се каже дека CYPLOS SANOHALER мора да се употребува редовно (секојдневно) за постигнување оптимален бенефит, дури и кога симптомите не се присутни.

Потребна е редовна проценка на состојбата на пациентите, за да јачината на CYPLOS SANOHALER што ја примаат пациентите остане оптимална и да се промени само по совет на лекар. **Дозата треба да биде прилагодена на најниската доза со која се одржува ефективна контрола на симптомите. Кога контролата на симптомите е одржана со најмалата јачина на комбинираниот лек, администриран два пати дневно, следниот чекор може да е проверка дали може да се одржи контролата само со инхалаторен кортикостероид.** Алтернативно пациентите на кои им е потребен долго-делувачки β_2 агонист може да се титрираат на CYPLOS SANOHALER еднаш дневно, доколку лекарот смета дка така може да ја одржи контролата над болеста. Во случај на дозирање еднаш дневно, кога пациентот има историја на ноќни симптоми администрацијата на лекот треба да биде навечер, а кога пациентот има истоорија на симптоми воглавно во текот на денот, администрацијата на лекот треба да биде наутро.
На пациентите треба да им се пропише CYPLOS SANOHALER во јачина која содржи флутиказон пропионат соодветна на тежината на нивната болест. Ако на некој пациент му треба дозирање кое не спаѓа препорачаниот режим, треба да му се пропишат соодветни дози на β_2 агонист и/или кортикостероид.

Препорачани дози:

Астма

Возрасни и адолесценти од 12 години и постари:
Една инхалација (50 mcg салметерол и 100 mcg флутиказон пропионат) два пати на ден
или
Една инхалација (50 mcg салметерол и 250 mcg флутиказон пропионат) два пати на ден.
или
Една инхалација (50 mcg салметерол и 500 mcg флутиказон пропионат) двапати на ден.
Краткорочна проба со CYPLOS SANOHALER може да се смета за иницијална терапија на одржување кај возрасни или адолесценти со средно тешка перзистентна астма (дефинирани како пациенти со дневни симптоми, кои употребуваат олеснувачки лекови и имаат средно-тешки до тешки ограничувања на дишниот проток) за кои е неопходна брза контрола на астмата. Во вакви случаи препорачаната иницијална доза е една инхалација од 50mcg салметерол и 100mcg флутиказон пропионат два пати дневно. Откако ќе се постигне контрола на астмата третманот треба да се ревидира и да се размисли дали треба да се направи "чекор надолу" и да се продолжи само со инхалаторен кортикостероид. Редовната контрола на пациентот е важна откако ќе се направи "чекор надолу" во терапијата.
Јасен бенефит не се гледа во споредба со терапија само со флутиказон пропионат како иницијална терапија на одржување кога еден или два од критериумите за тежина на астмата недостасуваат. Воглавно инхалаторните кортикостероиди остануваат терапија на прва линија за повеќето пациенти. CYPLOS SANOHALER не е наменет за иницијален менаџмент на лесна астма. CYPLOS SANOHALER со јачина 50mcg/100mcg не е погоден кај деца и возрасни со тешка астма, се

препорачува да се постави содветна доза на инхалаторен кортикостероид пред да се упшотреби фиксна комбинација кај пациенти со тешка астма.

Педијатриска популација

Деца од 4 години и постари

Една инхалација (50 mcg салметерол и 100 mcg флутиказон пропионат) два пати на ден

Максималната одобрена доза на флутиказон пропионат во CYPLOS SANOHALER кај деца е 100mcg два пати дневно.

Не постојат релевантни податоци за употреба на CYPLOS SANOHALER кај деца под 4 годишна возраст.

За третман на Хронична Опструктивна Белодробна Болест (ХОББ)

Препорачана доза за возрасни е:

Една инхалација од 50mcg салметерол и 500mcg флутиказон пропионат два пати дневно.

Специјални популации:

Не постои потреба за прилагодување на дозата кај постари пациенти или кај оние со ренални оштетувања. Не постојат податоци за употребата на CYPLOS SANOHALER кај пациенти со хепатални оштетувања.

4.3. Контраиндикации

CYPLOS SANOHALER е контраиндициран кај пациенти со хиперсензитивност (алергија) на било која од активните супстанции или било кој од помошните состојки (видете дел 6.1.).

4.4. Посебни мерки на претпазливост

CYPLOS SANOHALER не треба да се применува за ослободување од акутните симптоми на астма, за кои е потребен брз и кратко-делувачки бронходилататор. Пациентите треба да се советуваат да го имаат инхалерот за ослободување од симптомите со себе во секое време.

Терапија со CYPLOS SANOHALER не треба да се иницира кај пациентите, за време на егзацербација, или кога тие имаат значително или акутно влошување на астмата.

Сериозните несакани ефекти поврзани со астма и егзацербации можат да се појават за време на третманот со CYPLOS SANOHALER. Пациентите треба да продолжат со терапијата, но да побараат медицински совет ако астма симптомите останат неконтролирани или се влошуваат по започнувањето на терапијата со CYPLOS SANOHALER.

Зголемените барања за употреба на лекови за ослободување (кратко-делувачки бронходилататори) или намален одговор на третманот со лекови за ослободување од симптомите, укажува на влошување на ситуацијата и пациетите треба да бидат повторно прегледани од лекар.

Ненадејно и прогресивно влошување во контролата на астма претставува потенцијална опасност по животот и на пациентите им е потребна итна медициска проценка. Во такви ситуации мора да се земе во предвид зголемување на кортикостероидната терапија.

Штом ќе се постигне контрола врз симптомите на астмата, треба да се размисли за постепено намалување на дозата на CYPLOS SANOHALER. Редовната контрола на пациентот е важна откако ќе се направи „чекор надолу" во терапијата. Треба да се користи најмалата ефективна доза на CYPLOS SANOHALER (видете дел 4.2).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

За пациенти со астма или ХОББ, кои имаат егзацербации, индициран е третман со системски кортикостероиди, па затоа е неопходно пациентите да побараат медицинска помош, доколку симптомите се влошуваат при терапија со CYPLOS SANOHALER.

Третманот со CYPLOS SANOHALER кај пациенти со астма не треба одеднаш да се прекине поради ризикот од егзацербација. Дозата треба да се намалува под лекарски надзор. Кај пациенти со ХОББ прекинот на терапијата може да биде поврзан со симптоматска декомпензација и мора да биде следен од лекар.

Како и кај сите инхалаторни лекови кои содржат кортикостероиди, CYPLOS SANOHALER треба да се администрира претпазливо кај пациенти со активна или пасивна белодробна туберкулоза, габична, вирусна или друга инфекција на дишните патишта. Доколки е индицирано, соодветен третман треба веднаш да се воспостави.

Ретко, CYPLOS SANOHALER може да предизвика кардијални аритмии, на пр. суправентрикуларна тахикардија, екстрасистоли и атријална фибрилација, и благо минливо намалување на серумскиот калиум, при високи терапевски дози. CYPLOS SANOHALER треба внимателно да се употребува кај пациенти со тешки кардиоаскуларни пореметувања или абнормалности на срцевиот ритам и кај пациенти со дијабетес мелутус, тиреотоксикоза, некорегирана хипокалемија или пациенти предиспонирани за ниски вредности на серумски калиум.

Многу ретко е пријавено повишување на нивото на гликоза во крвта (видете дел 4.8) и ова треба да се земе во предвид кога CYPLOS SANOHALER се препишува кај пациенти со историја на дијабетес мелитус.

Како и при други инхалаторни терапии може да се појави парадоксален бронхоспазам со непосредно зголемување на визингот и недостаток на воздух после апликацијата. Пародоксален бронхоспазам одговара на брзо-делувачки бронходилататор и треба веднаш да се третира. Треба да се прекине веднаш со употребата на CYPLOS SANOHALER , да се процени состојбата на пациентот и ако е потребно да му се даде алтернативна терапија.

Пријавени се фармаколошки несакани ефекти од третманот со β_2 агонистите, како тремор, палпитации и главоболка, но имаат тенденција да бидат минливи и се намалуваат со редовен третман.

CYPLOS SANOHALER содржи лактоза до 12.5 милиграми/доза. Ова количество обично не предизвикува проблеми кај луѓе нетолерантни кон лактоза.

Системски ефекти може да се јават при употреба на било кој инхалаторен кортикостероид, посебно при високи дози пропишани за долг период. Помалку е веројатно овие ефекти да се појават отколку кај оралните кортикостероиди. Можни системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, намалување на коскениот дензитет, катаракта и глаукома, и многу поретко некои психолошки пореметувања или пореметувања во однесувањето вклучително психомоторна хиперактивност, пореметување на сонот, анксиозност, депресија или агресија (посебно кај деца) (видете го делот Педијатриска популација поднаслов подолу за информации во врска со системските ефекти на инхалаторните кортикостероиди кај деца и возрасни). **Затоа од посебна важност е пациентите да бидат редовно контролирани и дозата на инхалаторниот кортикостероид да биде намалена до најниската доза со која се одржува ефективна контрола на астмата.**

Пролонгирана терапија со високи дози на инхалаторни кортикостероиди може да доведе до адренална супресија и акутна адренална криза. Опишани се многу ретки случаи на адренална

ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА

супресија и акутна адренална криза, со дози на флутиказон пропионат помеѓу 500 и 1000 микрограми. Состојби, кои потенцијално можат да доведат до акутна адренална криза вклучуваат траума, хируршка операција, инфекција или било какво брзо намалување на дозата. Симптомите кои се појавуваат се типично вагални и може да вклучуваат анорексија, абдоминална болка, губење на тежина, замор, главоболка, гадење, повраќање, хипотензија, намалено ниво на свест, хипогликемија и напади. Дополнителни системски кортикостероиди треба да се земат во периоди на стрес или планирана хируршка операција.

Бенефитот од терапија со инхалаторен флутиказон пропионат треба да ја минимизира потребата од орални стероиди, но кај пациентите кои се префрлуваат од орална кортикостероидна терапија ризикот од нарушена адренална резерва може да се задржи одредено време по префрлањето. Затоа овие пациенти треба да се следат со посебно внимание и редовно да им се следат адрено-кортикалните функции. Пациентите кои во минатото имале потреба итно од високи дози на кортикостероиди исто така се изложени на ризик. Можноста од дополнително нарушување на функцијата секогаш треба да се има во предвид при одредени ситуации кои може да продуцираат стрес и пригоден кортикостероиден третман да се земе во предвид. Нивото на адренално нарушување можеби треба да се процени од специјалист пред да се почне одредена процедура.

Ритонавир може благо да ја покачи концентрацијата на флутиказон пропионат во плазмата. Затоа, треба да се избегнува истовремена употреба, освен ако потенцијалниот бенефит за пациентот го надминува ризикот од системски кортиокостероидни несакани ефекти. Исто така постои зголемен ризик од системски несакани ефекти кога флутиказон пропионат се комбинира со други потентни CYP3A инхибитори (видете дел 4.5).

Зголемен број на случаи со долно-респираторни инфекции (особено пневмонија и бронхитис) беа пријавени во TORCH студијата, кај пациенти со ХОББ, кои примале салметерол/флутиказон пропионат 50/500 микрограми, двапати на ден, во споредба со плацебо како и во студиите SCO40043 и SCO100250 споредувајќи пониска нерегистрирана доза на салметерол/флутиказон пропионат за ХОББ, 50/250 микрограми, два пати на ден со салметерол 50 микрограми, двапати на ден (видете дел 4.8 и 5.1).

Слична инциденца на појава на пневмонија во салметерол/флутиказон пропионат групата била забележана во сите студии. Во TORCH студијата, постари пациенти, пациенти со низок индекс на телесна маса ($<25 kg/m^2$) и пациенти со многу тешка болест ($FEV_1<30\%$ од предвидениот) беа изложени на поголем ризик да развијат пневмонија, независно од третманот. Докторите треба да останат внимателни за можноста од развивање на пневмонија и други долно-респираторни инфекции кај пациенти со ХОББ, бидејќи клиничката слика на тие инфекции може, често, да се преклопи со егзацербација. Ако пациентот со тешка ХОББ развие пневмонија, третманот со салметерол/флутиказон пропионат треба да се ре-евалуира.

Податоците од големо клиничко испитување (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) сугерираат дека афро-американските пациенти биле изложени на поголем ризик од сериозни респираторни несакани настани или смрт, при употреба на салметерол, во споредба со плацебо (видете дел 5.1). Не е познато дали ова се должи на фармакогенетски или друг фактор. Пациенти од црна раса со африканско или афро-карибијанско потекло треба да го продолжат третманот, но да побараат медицински совет ако астма симптомите останат неконтролирани или се влошат, додека користат салметерол/флутиказон пропионат.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

Истовремено користење на системски кетоконазол значително го зголемува системското изложување на салметерол. Тоа може да доведе до зголемување на инциденцата на системски несакани ефекти (на пр. пролонгиран QTc интервал и палпитации). Истовремен третман со кетоконазол или друг потентен CYP3A4 инхибитор треба затоа да се избегнува освен ако користа од терапијата не го надмине потенцијалниот зголемен ризик од системски несакани ефекти од третманот со салметерол (видете дел 4.5).

Педијатриска популација

Деца и адолесценти <16 години, кои земаат високи дози флутиказон пропионат (вообичаено ≥1000 микрограми/ден) имаат посебен ризик. Системските ефекти може да се појават, особено при високи дози пропишани во подолг временски период. Можни несакани ефекти вклучуваат Кушинг синдром, Кушингоидни карактертистики, адренална супресија, акутна адренална криза и ретардации на растот кај деца и адолесценти и многу ретко, низа психолошки несакани ефекти или несакани ефекти поврзани со однесувањето вклучително психомоторна хиперактивност, пореметување на сонот, анксиозност, депресија или агресија. Треба да се има во предвид детето или адолсцентот да се упати на детски специјалист за респираторни болести.

Се препорачува редовно следење на висината кај деца кои подолг временски период се на третман со инхалаторни кортикостероиди. **Дозата на инхалаторниот кортикостероид треба да се редуцира на најниската доза со која се постигнува контрола на астмата.**

4.5. Интеракција со други лекови или други форми на интеракција

β- адренергичните блокатори може да го намалат или да го антагонизираат ефектот на салметерол. Не-селективните како и селективните β-блокатори треба да се избегнуваат освен ако не постои неопходна причина за нивна употреба. Може да се појави потенцијална сериозна хипокалемија како резултат од терапијата со β_2 агонисти. Посебно се препорачува внимание кај тешка астма, бидејќи овој ефект може да биде потенциран со истовремен третман со деривати на ксантини, стероиди и диуретици.

Истовремена употреба на други β адренергични лекови може потенцијално да има адитивен ефект.

Флутиказон пропионат

Во нормални услови, по инхалирање, се постигнуваат ниски плазма концентрации на флутиказон пропионат, заради опсежниот метаболизам на прв премин и високиот системски клиренс посредуван од цитохром P450 3A4 во цревата и црниот дроб. Оттука, клинички сигнификантни интеракции посредувани од флутиказон пропионат, не се очекуваат.

Во студија, во која се испитувани интеракциите, кај здрави индивидуи третирани со интраназален флутиказон пропионат, 100 mg ритонавир (високо потентен инхибитор на цитохром P450 3A4) даван двапати дневно, ја зголемил плазма концентрацијата на флутиказон пропионат неколку стотини пати, резултирајќи во забележително намалување на серумската концентрацијата на кортизол. Нема доволно информации за ваква интеракција со инхалаторен флутиказон пропионат, но забележително зголемување на нивото на флутиказон пропионат во плазмата е очекувано. Пријавени се случаи на Кушингов синдром и адренална супресија. Оваа комбинација треба да се избегнува, освен ако бенефитот го надминува зголемениот ризик од системски несакани ефекти од глукокортикостероидот.

Во мала студија водена со здрави индивидуи, помалку потентниот CYP3A инхибитор кетоконазол ја зголемил експозицијата на флутиказон пропионат после единечна инхалација за 150%. Ова довело до поголема редукција на плазма кортизолот, во споредба со флутиказон пропионат

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА

ординиран сам. Истовремен третман со други потентни CYP3A инхибитори, како итраконазол, еритромицин исто така, се очекува да ја зголемат системската изложеност на флутиказон пропионат и да го зголемат ризикот од системски несакани ефекти. Се препорачува да се внимава и долготраен третман со вакви лекови треба, ако е можно, да се избегнува.

Салметерол

Потентни CYP3A4 инхибитори

Истовремена администрација со кетоконазол (400 mg перорално, еднаш на ден) и салметрол (50 микрограми инхалирани двапати на ден) кај 15 здрави лица во веременски период од 7 дена резултирал со значително зголемување на плазматскиот салметерол (1.4 пати Cmax и 15-пати AUC). Тоа може да доведе до зголемување на инциденцата на другите системски несакани ефекти од третманот со салметерол (на пр. Продолжен QTc интервал и палпитации) во споредба со поединечните третмани со салметерол или кетоконазол (видете дел 4.4).

Клинички значителни промени не биле забележани на крвниот притисок, фреквенцијата на срцето, глукозата во крвта и вредностите на калиум. Истовремена администрација со кетоконазол не го зголемил полупериодот на елиминација на салметерол ниту пак ја зголемил акумулацијата на салметерол со повторување на дозите.

Истовремената администрација со кетоконазол треба да се избегнува, освен ако korиста од терапијата го надминува зголемениот ризик од системски несакани ефекти при третманот со салметерол. Веројатно постои сличен ризик од интеракција со други потентни CYP3A4 инхибитори (на пр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени CYP 3A4 инхибитори

Истовремената администрација на еритромицин (500 mg, перорално, трипати на ден) и салметерол (50 микрограми инхалирани двапати на ден) кај 15 здрави лица во временски период од 6 дена резултирало со мало и статистички незначајно зголемување на изложувањето на салметерол (1.4-пати Cmax и 1.2-пати AUC). Истовремена администрација со еритромицин не била поврзана со ниту еден сериозен несакан ефект.

4.6. Фертилитет, бременост и доење.

Фертилитет

Не постојат податоци кај луѓето. Сепак, студии со животни не покажале влијание на салметерол или флутиказон пропионат врз фертилноста.

Бременост

Умерен број на податоци од бремени жени (помеѓу 300 до 1000 бремености) покажале дека нема малформации или фето-неонатална токсичност од салметерол и флутиказон пропионат. Студии со животни покажале репродуктивна токсичност по администрирањето на β_2 адренорецепторни агонисти и глукокортикостероиди (видете дел 5.3).

Употребата на CYPLOS SANOHALER за време на бременост треба да биде ограничена само на оние случаи каде очекуваната корист за мајката го надминува ризикот за фетусот.

Кај бремени жени треба да се употребува најниската ефективна доза на флутиказон пропионат потребна да се одржи контролата на астмата.

Доење

Нема достапни податоци дали метаболитите на салметерол и флутиказон пропионат се излачуваат во хуманото млеко.

Студии покажале дека салметерол и флутиказон пропионат и нивните метаболити се екскретираат во млекото кај стаорци.

Ризикот за новороденчињата не може да се исклучи. Употребата на лекот за време на лактацијата треба да биде ограничена само на оние случаи каде очекуваната корист за мајката го надминува ризикот за детето.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

CYPLOS SANOHALER нема или има незначително влијание врз способноста за ракување и употреба на машини.

4.8. Несакани дејства

Бидејќи CYPLOS SANOHALER содржи салметерол и флутиказон пропионат, може да се очекуваат несакани ефекти, што според видот и тежината се поврзани со овие компоненти. Не постои инциденца на дополнителни несакани ефекти после истовремената администрација на двете компоненти.

Несаканите настани поврзани со салметерол/флутиказон пропионат се дадени подолу, наведени по класа на органски системи и фреквенција. Фреквенциите се дефинирани како: многу чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), помалку чести (помалку вообичаени) (≥1/1000 до <1/100), ретки (≥1/10000 и <1/1000) и не познати (неможат да се добијат од достапните податоци). Фреквенциите биле добиени од податоци од клинички студии. Инциденцата на несакани настани поврзани со плацебо не се земени во предвид.

Класа на органски систем	Несакан настан	Фреквенција
Инфекции и Инфестации	Кандидијаза во устата и грлото Пневмонија Бронхитис Езофагијална кандидијаза	Често Често[1,3,5] Често[1,3] Ретко
Нарушување на имуниот систем	Хиперсензитивни реакции со следниве манифестации: Кутани хиперсензитивни реакции Ангиоедем (главно фацијален и орофарингеален едем) Респираторни симптоми (диспнеа) Респираторни симптоми (Бронхоспазам) Анафилактична реакција, вклучително анафилактички шок	 Помалку чести Ретко Чести Ретки Ретки
Ендокрини нарушувања	Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, ретардација во растот кај деца и адолесценти, намалување на минералната густина на коските	Ретки[4]
Нарушувања на метаболизмот и нутритивни нарушувања	Хипокалемија Хипергликемија	Чести[3] Помалку Често[4]
Психијатриски нарушувања	Анксиозност Нарушување на сонот Бихејвиорални нарушувања, вклучувајќи психомоторна хиперактивност и иритабилност (предоминантно кај	Помалку Чести Помалку чести Ретки

	деца) Депресија, агресија (главно кај деца)	 Непознато
Нарушување на нервниот систем	Главоболка Тремор	Многу чести[1] Помалку чести
Очни пореметувања	Катаракта Глауком	Помалку чести Ретки[4]
Кардијални пореметувања	Палпитации Тахикардија Кардијална аритмија (вклучувајќи суправентрикуларна тахикардија и екстрасистоли) Атријална фибрилација Ангина пекторис	Помалку чести Помалку чести Ретки Помалку чести Помалку чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Назофарингитис Иритација на грлото Зарипнатост/дисфонија Синузитис Парадоксален бронхоспазам	Многу чести[2.3] Чести Чести Чести[1.3] Ретки[4]
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Контузии	Чести[1.3]
Наручувања на мускулоскелетно и сврзно ткиво	Грчеви во мускулите Трауматски фрактури Артралгија Миалгија	Чести Чести[1.3] Чести Чести

1. Пријавувани често кај плацебо
2. Пријавувани многу често кај плацебо
3. Пријавувани преку 3 години во студија за ХОББ
4. Видете дел 4.4
5. Видете дел 5.1

<u>Опис на селектираните несакани реакции</u>

Фармаколошки несакани ефекти на третманот со β^2-агонисти, како што е тремор, палпитации и главоболка, се пријавени, но имаат тенденција да бидат минливи и да се редуцираат со редовна терапија.

Како и кај друга инахалаторна терапија може да се појават пародоксални бронхоспазми со брзо зголемување на визингот и отежнато дишење после земање на дозата.

Пародоксалните бронхоспазми одговараат на брзоделувачки бронходилататор и треба да бидат веднаш третирани. CYPLOS SANOHALER треба веднаш да биде прекинат, пациентот треба да биде прегледан и доколку е потребно треба да му се даде алтернативна терапија.

Поради компонентата флутиказон пропионат, зарипнат глас и кандидијаза на устата и грлото и поретко на езофагусот може да се јави кај некои пациенти. Овие два несакани ефекти и зарипнатиот глас и кандидијазата може да се намалат со плакнење на устата со вода и/или миење на забите по употребата на лекот. Симптоматски кандидијаза може да се третира со топикална анти-фунгална терапија, додека третманот со CYPLOS SANOHALER може да се продолжи.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Педијатриска популација

Можните системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, застој во растот кај деца и адолесценти (видете дел 4.4). Децата исто така може да искушат анксиозност, пореметување на сонот и промени во однесувањето, вклучително хиперактивност и иритабилност.

4.9. Предозирање

Не постојат достапни податоци од клиничките студии за предозирање со CYPLOS SANOHALER, но податоци за предозирање со двете компоненти се дадени подолу:

Знаците и симптомите на предозирање со салметерол се вртоглавица, зголемување на систолниот крвен притисок, тремор, главоболка и тахикардија. Ако CYPLOS SANOHALER терапијата треба да биде прекината поради предозирање со β-агонист компонентата на лекот, треба да се размислува за соодветна замена со стероидна терапија. Дополнително, може да се појави хипокалемија и затоа треба да се следи нивото на серумски калиум. Во такви случаи треба да се даде дополнително терапија со калиум.

Акутно: Акутно инхалирање на поголеми дози на флутиказон пропионат од препорачаните може да доведе до привремена супресија на адреналната функција. При овие состојби не е неопходна итна акција затоа што адреналната функција се подобрува за неколку дена, што се верифицира со мерење на плазматските концентрациите на кортизол.

При хронична употреба на инхалаторен флутиказон пропионат

Неопходно е следење на адреналната резерва кај пациентите и може да има потреба од третман со системски кортикостероиди. По стабилизација, третманот треба да проложи со инхалаторен кортикостероид во препорачана доза (видете дел 4.4 ризик од адренална супресија).

Во случаи на акутно и хронично предозирање со флутиказон пропионат, CYPLOS SANOHALER терапијата треба да продолжи во погодни дози за контрола на симптомите.

5. Фармаколошки податоци

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Адренергици во комбинација со кортикостероиди или други лекови, со искл. Антихолинергици

АТС код: RO3AKO6

Механизам на дејство и фармакодинамски ефекти:

CYPLOS SANOHALER содржи салметерол и флутиказон пропионат кои имаат различни механизми на дејство.

Механизмите на дејство за двата лека се објаснети подолу.

Салметерол

Салметерол е селективен долго-делувачки (12 часа) β_2адренорецепторен агонист со долг страничен ланец кој се врзува за егзо-страната на рецепторот.

Салметерол овозможува подолго времетраење на бронходилатација, која трае најмалку 12 часа, отколку препорачаните дози на конвенционални кратко-делувачки β_2 агонисти.

Флутиказон пропионат

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

Клиничка ефикасност и безбедност

Салметерол/ флутиказон пропионат Астма клинички студии

Изведувана е дванаесет месечна студија (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), со 3416 возрасни и адолесцентни пациенти со перзистентна астма, споредувана е безбедноста и ефикасноста салметерол/флутиказон пропионат со инхалаторен кортикостероид – ICS (флутиказон пропионат) ординиран сам, за да се определи дали е можно да се постигне целта – менаџирање на астмата. Терапијата била зголемувана со „чекор нагоре", секои 12 недели, сè додека не била постигната **тотална контрола или не била достигната највисоката доза од испитуваниот лек. GOAL покажал дека повеќе пациенти третирани со салметерол/флутиказон пропионат постигнале контрола врз астмата, отколку пациентите третирани само со ICS и оваа контрола била постигната со најниска доза на кортикостероид.

*Добро контролирана астма била постигната многу побрзо со салметерол/флутиказон пропионат отколку само со ICS. Временскиот период за да 50% од испитаниците ја постигнат првата индивидуална недела со доброконтролирана астма, со терапија со салметерол/флутиказон пропионат, бил 16 дена, во споредба со 37 дена за групата на терапија со ICS. Во подгрупата на испитаници кои претходно не примале стероиди, временскиот период до индивидуална добро контролирана недела бил 16 дена, со терапија со салметерол/флутиказон пропионат, во споредба со 23 дена по терапија со ICS.

Крајните резултати од студијата покажале:

Процент од пациенти кои постигнале *Well Controlled (WC)-добро контролирана и **Totally Controlled (TC-Тотално контролирана астма над 12 месеци				
Третман пред студија	салметерол/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Без ICS (само SABA)	78%	50%	70%	40%
Ниски дози на ICS (≤500 микрограми BDP или еквивалент/дневно)	75%	44%	60%	28%
Средни дози на ICS (>500 до 1000 микрограмни BDP или еквивалент/дневно	62%	29%	47%	16%
Заеднички резултати низ трите нивоа на третман	71%	41%	59%	28%

*Well controlled asthma – Добро контролирана астма; помалку или еднакво на 2 дена со оцена на симптоми (symptom score) поголем од 1 (symptom score 1 е дефиниран како „симптоми за еден краток период во текот на денот"), употреба на SABA (краткоделувачки бронходилататори) помалку или еднакво на 2 дена и помалку или еднакво на 4 пати/неделно, повеќе или еднакво на 80% од предвидениот утрински врвен експираторен проток (peak expiratopy flow-PEF), без ноќни будења, без егзацербации и без несакани ефекти што приморуваат на промена на терапијата.

**Total control of asthma – Тотално контролирана астма; без симптоми, без употреба на SABA, повеќе или еднакво на 80% од предвидениот утрински врвен експираторен проток (PEF). Без ноќни будења, без егзацербации и без несакани ефекти што приморуваат на промена на терапијата.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

Резултатите од оваа студија сугерираат дека салметерол/флутиказон пропионат 50/100 микрограми, дозиран два пати дневно, може да се смета како иницијална терапија на одржување, кај пациенти со умерена перзистентна астма, за кои брза контрола врз астмата е есенцијална (видете дел 4.2.).

Во двојно слепа, рандомизирана студија, со паралелни групи, водена со 318 пациенти со перзистентна астма, на возраст од ≥18 години, евалуирана е безбедноста и подносливоста на салметерол/флутиказон пропионат во период од две недели, администриран во две инхалации, два пати дневно (дупла доза). Студијата покажала дека дуплирањето на инхалациите на секоја од јачините на салметерол/флутиказон пропионат во период од 14 дена резултирало со мало зголемување на несаканите настани поврзани со β агонистот (тремор; 1 пациент [1%]vs 0, палпитации; 6 [3%]vs 1 [<1%], грчеви во мускулите; 6 [3%] vs 1[<1%]) и слична инциденца на несаканите ефекти поврзани со инхалаторен кортикостероид (на пр. орална кандидијаза; 6 [6%] vs 16 [8%], зарипнат глас; 2 [2%] vs 4 [2%]) во споредба со една инхалација два пати дневно. Малото зголемување на несаканите ефекти поврзани со β агонистот, треба да се земе во предвид ако се дуплира дозата на салметерол/флутиказон пропионат, од страна на докторите, кај возрасни пациенти, за кои е потребна дополнителна краткорочна (до 14 дена) инхалаторна кортикостероидна терапија.

Салметерол/флутиказон пропионат COPD клинички студии

TORCH е 3-годишна студија, водена за да се оценат ефектите од третманот со салметерол/флутиказон пропионат 50/500 микрограми, ординиран два пати дневно, салметерол акухалер 50 микрограми, два пати дневно, флутиказон пропионат(FP) акухалер 500 микрограми, два пати дневно и плацебо, врз сите причини за смртност кај пациенти со ХОББ. Пациентите со ХОББ со почетен (пре-бронходилататорен) FEV1, <60% од предвидениот, нормален, биле рандомизирани за двојно слепа медикација. За време на студијата, на пациентите им била дозволена вообичаената ХОББ терапија, со исклучок на други инхалаторни кортикостероиди, долго-делувачки бронходилататори и долгорочни системски кортикостероиди. Статусот на прежувување во третата година, бил одреден за сите пациенти, без разлика дали ја прекинале медикацијата од студијата. Примарната крајна цел била редукција на сите причини за смртност за салметерол/флутиказон пропионат наспроти плацебо.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FR 500 N=1534	салметерол/флутиказон пропионат 50/500 N=1533
Сите причини за смртност во 3 години				
Број на смртни случаи (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Коефициент на ризик vs плацебо (Cls) p вредност	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]
Коефициент на ризик салметерол/флутиказон пропионат 50/500 vs компонентите (Cls) p вредност	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА *СКОПЈЕ*

1. P вредноста не е сигнификантна по усогласување на 2 претходни анализи на споредба на примарната ефикасност од долгорочни анализи, стратифицирани по пушачки статус.

Постои тренд на подобрување на преживувањето на испитаниците, третирани со салметерол/флутиказон пропионат , во споредба со плацебо, за време на трите години, но ова не достигнало статистички сигнификантно ниво $p \leq 0.05$.

Процентот на пациенти кои умреле во тек на трите години од причини поврзани со ХОББ, бил 6.0% за плацево, 6.1% за салметерол, 6.9% за FP и 4.7% за салметерол/флутиказон пропионат.

Просечниот број на средно-тешки до тешки егзацербации, годишно, бил сигнификантно намален со салметерол/флутиказон пропионат во споредба со третманот со салметерол, FP и плацебо (просечна стапка во салметерол/флутиказон пропионат групата 0.85 споредено со 0.97 во салметерол групата, 0.93 во FP групата и 1.13 во плацебо групата). Ова говори за намалување на стапката на средно-тешки до тешки егзацербации од 25% (95% Cl> 19% до 31%; $p<0.001$) споредено со плацебо, 12% споредено со салметерол (95% Cl: 5%до 19%; $p=0.002$) и 9% споредено со FP (95% Cl: 1% до 16%; $p=0.024$). Салметерол и FP сигнификантно ја намалиле стапката на егзацербации во споредба со плацебо за 15% (95% Cl: 7% до 22%; $p<0.001$) и 18% (95%Cl: 11% do 24%; $p<0.001$), соодветно.

Квалитетот на животот поврзан со здравјето, мерен со прашалникот St. Georg`s Respiratory Questionnaire (SGRQ) бил подобрен со сите активни третмани во споредба со плацебо. Просечното подобрување за време на трите години за салметерол/флутиказон пропионат споредено со плацебо бил – 3.1 единици (95% Cl: -4.1 до -2.1; $p<0.001$), споредено со салметерол бил -2.2 единици $p<0.001$) и споредено со FP бил – 1.2 единици ($p=0.017$). Намалување од 4 единици се смета за клинички значително.

Проценетата три-годишна веројатност за појава на пневмонија, како несакан настан, била 12.3% за плацебо, 13.3% за салметерол, 18.3% за FP и 19.6% за салметерол/флутиказон пропионат (Коефициент на ризик за салметерол/флутиказон пропионат vs placebo: 1.64, 95% Cl: 1.33 до 2.01, $p<0.001$). Не се јавило зголемување на смртните случаи поврзани со пневмонија; смртни случаи за време на третман, за кои се сметало дека настанале примарно заради пневмонија, биле 7 за плацебо, 9 за салметерол, 13 за FP и 8 за салметерол/флутиказон пропионат. Немало сигнификантна разлика во веројатноста за настанување на фрактури на коските (5.1% плацебо, 5.1% салметерол, 5.4% FP и 6.3% салметерол/флутиказон пропионат; Коефициент на ризик за салметерол/флутиказон пропионат vs плацебо: 1.22, 95% Cl: 0.87 до 1.72, $p=0.248$).

Плацебо-контролираните клинички студии, во период од 6 и 12 месеци, покажале дека редовната употреба на салметерол/флутиказон пропионат 50/500 микрограми ја подобрува функцијата на белите дробови, го редуцираат недостигот на воздух и потребата од лек за „ослободување".

Студиите SCO40043и SCO100250 биле рандомизирани, двојно-слепи, со паралелни групи, реплицирани студии кои го споредувале ефектот на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограми, двапати на ден (доза која не е регистрирана за третман на ХОББ во ЕУ) со салметерол 50 микрограми, двапати на ден, за средно/тешки егзацербации кај лица со ХОББ со FEV1 помал од 50% од предвидениот и со историја на егзацербации. Средно/тешки егзацербации биле дефинирани како влошување на симптомите за кои било потребно третман со орални кортикостероиди и/или антибиотици или хоспитализација на пациентот.

Студиите имале 4 недели „run-in"период кога сите лица примале салметерол/флутиказон пропионат 50/250, за да се стандардизира ХОББ фармакотерапијата и стабилизира заболувањето пред да направи рандомизација во слепи студии кои траеле 52 недели. Лицата биле рандомизирани

1:1 на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 (вкупен ITT n=776) или салметерол (вкупен ITT n=778). Пред „run-in", на лицата им била дисконтинуирана претходната ХОББ терапија, со исклучок на кратко-делувачките бронходилататори. Не било дозволено користењето на инхалаторен долгоделувачки бронходилататор (β_2-агонист и антихолинергик), ипратропиум/салбутамол комбинирани продукти, орални β_2-агонисти и теофилини. Оралните кортикостероиди и антибиотици биле дозволени за акутен третман на ХОББ егзацербациите со посебни упатства за користење. Лицата користеле салбутамол по потреба за време на изведување на студиите.

Резултатите од двете студии покажале дека третман со салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограми резултирал со значително намалување на стапката на средно/тешки ХОББ егзацербации во споредба со салметерол (SCO40043:1.06 и 1.53 по лице годишно, соодветно, rate ratio од 0.70, 95% Cl> 0.58 до 0.83, $p<0.001$; SCO100250: 1.10 и 1.59 по лице годишно, соодветно, rate ratio од 0.70, 95% Cl: 0.58 до 0.83, $p <0.001$). Резултатите за мерките на секундарна ефикасност (време до првата умерена/тешка егзацербација, годишната стапка на егзацербации за кои било потребно орален кортикостероид, и утрински FEV1 пред земање на доза), значително покажале предност за салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограми, двапати на ден наспроти салметерол. Профилот на несакани дејства бил сличен со исклучок на зголемената инциденца на пневмонии и познати локални несакани ефекти (кандидијаза, дисфонија) во салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограми, двапати на ден, групата споредено со салметерол групата. Пневмонија, поврзани ефекти биле пријавени кај 55 (7%) од лицата на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограми, двапати на ден и 25 (3%) во салметерол групата. Зголемената инциденца на пријавени пневмонии со салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограми, двапати на ден, покажала дека има слична магнитуда со инциденцата пријавена по третман со салметерол/флутиказон пропионат 50/500 микрограми, двапати на ден, во TORCH студијата.

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART е мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија со паралелни групи, во времетраење од 28 недели, водена во САД. Во студијата се рандомизирани 13,176 пациенти поставени на салметерол (50 микрограми двапати дневно) и 13,179 пациенти на плацебо, како додаток на вообичаената астма терапија што пациентот ја примал. Пациентите биле вклучени во студијата ако имале ≥12 години, имале астма и ако користеле терапија за астма (но не и LABA). На почеток на студијата употребата на ICS била забележана, но не било неопходно за студијата. Примарната крајна цел била рој на респираторно-поврзани смртни случаи и респираторно-поврзани живото-загрозувачки настани.

Најважни заклучоци од SMART: примарна крајна цел

Група на пациенти	Број на случаи од примарната крајна цел/број на пациенти		Релативен ризик (95% интервал на доверба)
	salmeterol	Placebo	
Сите пациенти	50/13,176	36/13,179	1.40(0.91, 2.14)
Пациенти кои користат инхалаторни стероиди	23/6, 127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)

Пациенти кои не користат инхалаторни стероиди	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Афро-Американски пациенти	**20/2,366**	**5/2.319**	**4.10 (1.54, 10.90)**

(Ризикот претставен со задебелени бројки е статистички сигнификантен на ниво од 95%)

Најважни заклучоци од SMART од употребата на инхалаторни стероиди од почеток: секундарна крајна цел

	Број на случаи од секундарна крајна цел/број на пациенти		Релативен ризик (95% интервал на доверба)
	Salmeterol	placebo	
Респираторно-поврзани смртни случаи			
Пациенти кои користат инхалаторни стероиди	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Пациенти кои не користат инхалаторни стероиди	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
Комбинација од астма-поврзани смртни случаи или живото-загрозувачки настани			
Пациенти кои користат инхалаторни стероиди	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
Пацииенти кои не користат инхалаторни стероиди	**21/7049**	**9/7041**	**2.39 (1.10, 5.22)**
Астма-поврзани смртни случаи			
Пациенти кои користат инхалаторни стероиди	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Пациенти кои не користат инхалаторни стероиди	9/7049	0/7041	*

(*=не може да се пресмета бидејќи нема случаи во плацебо групата. Ризикот претставен со задебелени бројки е статистички сигнификантен на ниво од 95%. Секундарната крајна цел прикажана во табелата погоре, достигнала статистичка сигнификантност кај целата популација). Секундарните крајни цели претставени како комбинација од сите причини за смрт или живото-загрозувачки настани, сите причини за смрт, или сите причини за хоспитализација, не достигнале статистичка сигнификантност кај целата популација.

Педијатриска популација

Во студијата SAM101667, кај 158 деца на возраст од 6-16 години со симптоматска астма, комбинацијата на салметерол/флутиказон пропионат е еднакво ефикасна со дуплирање на дозата на флутиказон пропионат во однос на контрола на симптомите и функцијата на белите дробови. Студијата не било дизајнирана за испитување на ефектот на егзацербациите.

Во 12 неделно испитување кај деца на возраст од 4 до 11 години [n=257] третирани со салметерол/флутиказон пропионат 50/100 или салметерол 50 микрограми + флутиказон пропионат 100 микрограми и двете два пати дневно, и кај двете групи имало 14% зголемување на нивото на врвниот експираторен проток како и подобрување во оценката на симптомите и употребата на салбутамол. Немало разлики во безбедносните параметри помеѓу двете групи кои биле третирани.

Во 12 неделно испитување кај деца на возраст од 4-11 години [n=203]рандомизирани во студија со паралелна групи – со перзистантна астма и кои биле симптоматски на инхалаторни кортикостероиди, безбедноста била примарна цел. Децата примале или салметерол/флутиказон пропионат (50/100 микрограми) или само флутиказон пропионат (100 микрограми) два пати

дневно. Две деца на салметерол/флутиказон пропионат и 5 деца на флутиказон пропионат биле исклучени заради влошување на астмата. По 12 недели ниту едно дете во било која од групите немало абнормално ниски вредности на уринарниот кортизол при 24 часовна екскреција. Немало други разлики во безбедносниот профил помеѓу двете групи кои се третираат.

5.2. Фармакокинетски својства

За фармакокинетски цели секоја компонента може да се разгледува одделно.

Салметерол :

Салметерол делува локално во белите дробови и затоа плазма концентрациите не се индикатор за терапевтскиот ефект. Во прилог на тоа постојат само лимитирани податоци за фармакокинетиката на салметерол, поради техничките потешкотии за определување на лекот во плазма, поради ниските плазматски концентрации при терапевтските дози (обично 200 пикограм/ml или помалку), постигнати после инхалација на дозата.

Флутиказон пропионат

Апсолутната биорасположивост на инхалираниот флутиказон пропионат кај здрави лица варира помеѓу 5 до 11% од номиналната доза зависно од употребата на инхалирачката направа. Кај пациенти со астма и ХОББ забележан е понизок степен на системска експозиција на инхалираниот флутиказон пропионат.

Системска апсорпција се појавува главно преку белите дробови и е иницијално брза отколку пролонгирана. Постои можност дел од инхалираната доза да биде проголтана, но ова минимално придонесува на системската експозиција заради ниската растворливост во вода и пре-системскиот метаболизам, резултирајќи со перорална расположливост помала од 1%. Постои линеарно зголемување на системската експозиција со зголемување на инхалираната доза.

Диспозицијата на флутиказон пропионат се карактеризира со висок плазма клиренс (1150 ml/min), голем волумен на дистрибуција при состојба на рамнотежа (околу 300L) и полуживот на елиминација од околу 8 часа.

Врзувањето за плазма протеините е 91%.

Флутиказон пропионат се елиминира многу брзо од системската циркулација. Главниот пат е преку метаболизирање во неактивна карбоксилна киселина, од страна на цитохром P450 ензимот CYP3A4. Во фецесот се пронајдени и други неидентификувани метаболити.

Реналниот клиренс на флутиказон пропионат е занемарлив. Помалку од 5% од дозата се екскретира во урината, главно како метаболити. Поголемиот дел од дозата се екскретира преку фецесот како метаболити или непроменет.

Педијатриска популација

Во збирната фармакокинетска анализа на користените податоци од 9 контролирани клинички испитувања со различни помагала (Дискус, инхалер) кои вклучиле 350 пациенти со астма на возраст од 4 до 77 години (174 пациенти на возраст од 4 до 11 години) била забележана поголема системска експозиција на флутиказон пропионат проследена по третманот со салметерол/флутиказон пропионат дискус 50/100 споредено со флутиказон пропионат дискус.

Геометрискиот среден однос [90%Cl] за салметерол/флутиказон пропионат vs. флутиказон пропионат дискус споредба кај деца и адолесценти/адултна популација

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Третман (тест vs. реф)	*Популација*	*AUC*	C_{max}
салметерол/флутиказон пропионат дискус 50/100 *флутиказон пропионат дискус 100*	*Деца* *(4-11 год)*	*1.20 [1.06-1.37]*	*1.25 [1.11-1.41]*
салметерол/флутиказон пропионат дискус 50/100 *флутиказон пропионат дискус 100*	*Адолесцент/Адулт* *(≥12)*	*1.52 [1.08-2.13]*	*1.52 [1.08-2.16]*

Ефектот од 21-дневен третман со салметерол/флутиказон пропионат инхалер 25/50 микрограми (2 инхалации два пати дневно со или без спејсер) или салметерол/флутиказон пропионат дискус 50/100 микрограми (1 инхалација два пати дневно) било евалуирано кај 31 дете на возраст од 4 до 11 години со средно тешка астма. Системската експозиција на салметерол била слична со салметерол/флутиказон пропионат инхалер, салметерол/флутиказон пропионат инхалер со спејсер и салметерол/флутиказон пропионат дискус (126 pg hr/ml. [95% Cl. 70,225], 103 pg hr/ml [95% Cl: 54, 200], and 110 pg hr/ml [95% Cl 55, 219], соодветно). Системската експозиција на флутиказон пропионат била слична за салметерол/флутиказон пропионат инхалер со спејсер (107 pg hr/ml [95% Cl: 45.7, 252.2]) и салметерол/флутиказон пропионат дискус (138 pg hr/ml [95% Cl:69.3, 273.2]), но пониско за салметерол/флутиказон пропионат инхалер (24 pg hr/ml. [95%Cl: 9.6, 60.2]).

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Единствената грижа за сигурност при употреба на лекот кај луѓе, која потекнува од студиите со салметерол и флутиказон пропионат спроведени кај животни поединечно, се ефектите асоцирани со пренагласени фармаколошки дејства.

Во репродуктивните студии на животни, покажано е дека глукокортикостероидите индуцираат малформации (палатошиза, скелетни малформации). Сепак овие експериментални резултати кај животните не се релевантни за луѓето во опсег на препорачаните дози. Студии на животни со салметерол покажале ембриофетална токсичност само при висока експозиција. По ко-администрирање на дози асоцирани со познати глукокортикоидно-индуцирани абнормалности кај стаорци зголемена е инциденцата на транспонирана умбиликална артерија и некомплетна осификација на окципиталната коска.

6. Фармацевтски карактеристики

6.1. Листа на ексципиенти

Лактоза монохидрат

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3. Рок на траење

2 години

6.4. Начин на чување

Да се чува на собна температура до 25°C, во оригинално пакување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

- инхалерот **SANOHALER** содржи 60 дози за инхалирање / картонска кутија.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи односно отпадните материјали и начин на ракување

Нема посебни барања.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

7. **Носител на одобрението за промет во Република Македонија:**

Сановел Илач Санаји ве Тиц.А.Ш.- Претставништво Скопје
Ул. Првомајска бб – Скопје

Производител:

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş. -34580 Silivri - Истанбул / Турција

Начин на издавање на лекот

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (Р).

Број и датум на решението за ставање на лекот во промет

Датум на последната ревизија

Август 2016 година

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *