

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170119/20
Разрешение №	ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
BG/MA/MP -	68225-6 / 21-03-2025
Одобрение №	Салметерол и флутиказон Сипла 25 микрограма/ 125 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация

Salmeterol and fluticasone Cipla 25 micrograms/125 micrograms/dose pressurised inhalation, suspension

Салметерол и флутиказон Сипла 25 микрограма/ 250 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация

Salmeterol and fluticasone Cipla 25 micrograms/250 micrograms/dose pressurised inhalation, suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена доза от Салметерол и флутиказон Сипла съдържа:

25 микрограма салметерол (salmeterol) (под формата на салметеролов ксинафоат) и 125 или 250 микрограма флутиказонов пропионат (fluticasone propionate). Това е еквивалентно на една освободена доза (от пулверизатора) на 21 микрограма салметерол и 110 или 220 микрограма флутиказонов пропионат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация.

Флаконът съдържа бяла хомогенна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Салметерол и флутиказон Сипла е показан за редовно лечение на пациенти с астма, при които е подходящо използването на комбиниран продукт (β_2 агонист с продължително действие и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с инхалаторни кортикостероиди и инхалаторен β_2 агонист с кратко действие, прилаган при нужда

или

- пациенти, при които вече е постигнат контрол с едновременно прилагани инхалаторен кортикостероид и β_2 агонист с продължително действие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Салметерол и флутиказон Сипла е показан само за инхалаторно приложение.

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че Салметерол и флутиказон Сипла трябва да



се използва ежедневно за постигане на оптимална полза, дори когато нямат симптоми.

На пациентите редовно трябва да се прави преоценка на състоянието от лекар, така че дозата на Салметерол и флутиказон Сипла, която приемат, да остане оптимална и да се променя само по лекарско предписание. **Дозировката следва да се коригира до достигане на най-малката оптимална доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите.**

В случаите, при които адекватен контрол над симптомите се поддържа с най-ниската концентрация на Салметерол и флутиказон Сипла (25/125 микрограма), следващата стъпка в лечението би могла да включва смяна с алтернативна комбинация с фиксирани дози салметерол и флутиказонов пропионат, която да съдържа по-ниска доза инхалаторен кортикостероид (25/50 микрограма).

Алтернативно пациенти, които се нуждаят от β_2 агонист с продължително действие, могат да бъдат титрирани до салметерол/ флутиказон пропионат, прилаган веднъж дневно, ако по преценка на лекуващия лекар това е адекватно за поддържане на контрола на заболяването. В случаите на прилагане веднъж дневно, ако пациентът е с анамнеза за нощни симптоми, дозата трябва да се прилага вечер, а ако пациентът е с анамнеза за симптоми главно през деня, дозата трябва да се прилага сутрин.

На пациентите трябва да се дава салметерол и флутиказон с такова количество на активните вещества, което да съответства на подходящата за тежестта на заболяването доза. Предписващите лекари трябва да знаят, че при пациенти с астма флутиказонов пропионат е толкова ефективен колкото някои други инхалаторни стероиди, когато се прилага приблизително половината от общата дневна доза (в микрограми). Ако даден пациент се нуждае от дози извън препоръчаните дозови режими, трябва да му бъдат назначени подходящи дози β_2 агонист и/или кортикостероид.

Забележка: Ако е необходима доза по-висока от 250 микрограма флутиказон пропионат, трябва да се използва алтернативен продукт.

Препоръчителни дози:

Възрастни и юноши на 12 и повече години.

- Две инхалации с 25 микрограма салметерол и 125 микрограма флутиказонов пропионат два пъти дневно.

или

- Две инхалации с 25 микрограма салметерол и 250 микрограма флутиказонов пропионат два пъти дневно.

Не е установено конкретно предимство в сравнение с лечението само с инхалаторен флутиказонов пропионат като начална поддържаща терапия, когато липсват един или два от критериите за тежест. Като цяло инхалаторните кортикостероиди остават лечение от първа линия при повечето пациенти.

Салметерол и флутиказон Сипла не трябва да се използва за лечение на пациенти с умерена по тежест астма.

Използване на устройство за впръскване със Салметерол и флутиказон Сипла се препоръчва при пациенти, които имат, или е вероятно да имат трудности при координиране на вдишването.

Може да се използва устройство за впръскване, като например Volumatic или



AeroChamber Plus или други устройства за впръскване (в зависимост от Националната изисквания). Фармакокинетичните данни на единична доза са показали, че системната експозиция на салметерол и флутиказон пропионат може да се промени, когато се използват различни устройства за впръскване (виж раздел 4.4).

Пациентите трябва да получат указания относно правилната употреба и грижи за инхалатора и обемната камера, като начинът по който боравят с тях, трябва да бъде технически проверен, за да се гарантира оптимално достигане на инхалаторният лекарствен продукт в белите дробове. Пациентите трябва да продължат да използват една и съща марка на устройство за впръскване, тъй като преминаването от едно устройство към друго може да доведе до промени в дозата, доставена в белите дробове (виж точка 4.4).

Повторното титриране до най-ниската ефективна доза трябва винаги следва въвеждането или промяната на устройство за впръскване.

Специални групи пациенти

При пациенти в старческа възраст или такива с бъбречни нарушения не е необходимо корекция на дозировката. Няма данни относно използването на Салметерол и флутиказон Сипла при пациенти с чернодробно увреждане.

Инструкции за употреба

Пациентите трябва да бъдат инструктирани за правилното използване на техния инхалатор (виж листовка за пациента).

По време на инхалации е препоръчително пациентът да седи или стои изправен. Инхалаторът е предназначен за използване във вертикално положение.

Тестване на инхалатора

Преди първа употреба на инхалатора пациентите трябва да премахнат капака на мундшука чрез леко притискане от двете му страни. Разклатете инхалатора добре, задръжте го между пръстите и палеца в основата, под мундшука и освободете четири впръсквания във въздуха, за да се уверите, че работи. Инхалаторът трябва винаги да се разклаща непосредствено употреба. Ако инхалаторът не е бил използван в продължение на седмица или повече, махнете капака на мундшука, разклатете инхалатора и натиснете две впръсквания във въздуха.

Употреба на инхалатора

1. Отстранете капака на мундшука чрез леко притискане от двете му страни.
2. Проверете вътрешната и външната страна на инхалатора, включително и мундшука за наличие на свободни частици.
3. Инхалаторът трябва да се разклаща непосредствено преди всяко впръскване, за да се установи, че няма наличие на свободни частици и за да се осигури равномерно смесване на съдържанието.
4. Дръжте инхалатора в изправено положение между пръстите и палеца, в основата, под мундшука.
5. Издишайте възможно най-бавно и дълбоко и след това поставете мундшука в устата си между зъбите си и затворете устни около него. Не захвапвайте мундшука.
6. Вдишвайте бавно и дълбоко през устата. След като започнете вдишването, натиснете здраво надолу горната част на инхалатора, за да се освободи Салметерол и флутиказон Сипла докато още дишате постоянно и дълбоко.



7. Докато задържате дъха си, извадете инхалатора от устата си и свалете пръста си от горната част на инхалатора. Пациентите трябва да задържат дъха възможно най-дълго, доколкото няма неприятно усещане.
8. За втора инхалация, задържете инхалатора вертикално и изчакайте около половин минута преди да повторите стъпки 3 до 7.
9. След употреба поставете обратно капака на мундшука, завъртете го в правилната посока. Капакът не изисква прекомерна сила и ще щракне на мястото си.

ВАЖНО:

Не извършвайте стъпки 5, 6 и 7 твърде бързо. Важно е, пациентите да започнат да дишат възможно най-бавно, преди работа с техния инхалатор. Пациентите могат да бъдат посъветвани да упражняват техниката си пред огледало, първите няколко пъти. Ако след инхалацията се появи аерозол, било от инхалатора или отстрани на устата, процедурата трябва да бъде повторена от стъпка 3.

Пациентите трябва да изплакват устата си с вода и да изплюят и или да измият зъбите си след всяка доза от лекарството, за да сведат до минимум риска от орофарингеална кандидоза и дрезгав глас.

Пациентите трябва да имат предвид да направят замяна, когато индикаторът показва числото "40", а цветът на индикаторното прозорче се е променил от зелен на червен. Спрете да използвате инхалатора, когато индикаторът показва "0", тъй като дозите, останали в устройството няма да са достатъчни. Никога не се опитвайте да се променят номерата на индикатора или да откачите индикатора от задвижването. Индикаторът не може да се нулира и да е трайно прикрепен към задвижването.

Почистване:

Инхалаторът трябва да бъде почистван веднъж седмично.

1. Отстранете капака на мундшука.
2. Не изваждайте флакона от пластмасовия калъф.
3. Избършете вътрешната и външната страна на мундшука и пластмасовия калъф със салфетка или кърпичка.
4. Поставете обратно капака на мундшука, като го разположите правилно. Това не изисква прекомерна сила и капакът трябва да щракне на мястото си.

НЕ ПОСТАВЯЙТЕ МЕТАЛНИЯ ФЛАКОН ВЪВ ВОДА

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на астма трябва обичайно да следва поэтапна програма, като повлияването на пациентите трябва да бъде проследявано клинично и чрез изследване на белодробната функция.

Салметерол/флутиказон пропионат не трябва да се използва за лечение на остри астматични симптоми, за които се налага бързо- и краткочействащ бронходилататор. Пациентите трябва да бъдат посъветвани непрекъснато да носят със себе си лекарството, което използват за облекчаване на остри астматични пристъпи.

По време на лечението със салметерол/флутиказон пропионат могат да се проявят



сериозни нежелани събития и пристъпи, свързани с астма. Пациентите трябва да бъдат приканени да продължат лечението, но да потърсят медицинска помощ, ако астматичните симптоми не бъдат овладени или се влошат след започване на лечението със салметерол/флутиказон пропионат.

Увеличената нужда от употреба на лекарства за купиране на пристъпи (краткодействащи бронходилататори), или понижен отговор към лекарствата за купиране на пристъпи, показва влошаване на контрола върху заболяването и налага преглед на пациента.

Внезапното и прогресивно отслабване на контрола върху астмата е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да премине спешен медицински преглед. Трябва да бъде обмислено увеличаване на дозата на кортикостероидната терапия.

Пациентът трябва да бъде прегледан и когато текущата дозировка на салметерол/флутиказон пропионат не овладява в достатъчна степен астмата. Трябва да бъде обмислено включването на допълнителни кортикостероидни терапии.

След като астматичните симптоми бъдат овладени, трябва да бъде обмислено постепенното намаляване на дозата салметерол/флутиказон пропионат. Важно е пациентите да бъдат преглеждани редови намаляване на дозата на лечението. Трябва да бъде използвана най-ниската ефективна доза салметерол/флутиказон пропионат (виж точка 4.2).

Лечението със салметерол/флутиказон пропионат не трябва да бъде прекратявано рязко, поради риска от пристъп. Терапията трябва да бъде титрирана низходящо под наблюдението лекар.

Както при всички инхалаторни лекарства, съдържащи кортикостероиди, салметерол/флутиказон пропионат трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с активна белодробна туберкулоза, затихнала туберкулоза или пациенти с гъбични, вирусни или други инфекции на дихателните пътища. Такива инфекции трябва винаги да бъдат подходящо лекувани, ако се използва салметерол/флутиказон пропионат.

Рядко салметерол/флутиказон пропионат може да причини сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли, предсърдно мъждене и слабо обратимо понижаване на серумния калий при високи терапевтични дози. Салметерол/флутиказон пропионат да се прилага с внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания или ритъмни нарушения или при пациенти със захарен диабет, тиреотоксикоза, нелекувана хипокалиемия или при пациенти, предразположени към ниски серумни нива на калия.

Много рядко е докладвано повишение на нивата на кръвната захар (вж.точка 4,8), но това трябва да се има предвид при предписване на лекарството на пациенти са намнеза за захарен диабет.

Както при всяка друга инхалаторна терапия, може да се прояви парадоксален бронхоспазм с внезапно засилване на хриповете и задуха след приложението. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да бъде лекуван незабавно. Употребата на салметерол/флутиказон пропионат трябва да бъде прекратена веднага, пациентът да бъде прегледан и при нужда да бъде започната алтернативна терапия.

При преминаване на пациенти към терапия със салметерол/флутиказон пропионат трябва да се подхожда внимателно, особено ако има основания да се предполага, че функцията на надбъбречните жлези е нарушена вследствие на предишна системна стероидна терапия.

Съобщават се фармакологични нежелани лекарствени реакции при лечение с β_2 -агонисти



като тремор, палпитации и главоболие, като те показват тенденция да бъдат преходни и да отзвучават в хода на лечението.

При употребата на всеки инхалаторен кортикостероид могат да се проявят системни ефекти, особено при високи дози, назначени за продължителни периоди. Вероятността от проява на тези ефекти е много по-малка, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, кушингоидни прояви, супресия на надбъбречните жлези, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на костната минерална плътност, катаракта, глаукома и по-рядко, набор от психологически или поведенчески ефекти, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия – (предимно при деца) (виж по-долу подточка "Педиатрична популация", за информация относно системните ефекти на инхалираните кортикостероиди при деца и юноши). Затова е важно пациентът да бъде преглеждан редовно, а дозата на инхалаторния кортикостероид да бъде намалена до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Продължителното лечение на пациенти с високи дози инхалаторни кортикостероид може да доведе до потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра бъбречна криза. При дози флутиказонов пропионат между 500 и по-малко от 1 000 микрограма също така се описват много редки случаи на потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра бъбречна криза. Фактори, които могат да провокират остра бъбречна криза, включват травма, хирургична намеса, инфекция или бързо намаляване на дозата. Клиничните симптоми обичайно са неясни и могат да включват анорексия, болки в корема, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, понижено ниво на съзнание, хипогликемия и припадъци. През периоди на стрес или при планова хирургична намеса трябва да бъде обмислено допълнително системно лечение с кортикостероиди.

Системната абсорбция на салметерол/флутиказон пропионат е до голяма степен през белите дробове. Тъй като използването на устройство за впръскване с инхалатор с отмерена доза може да се увеличи доставяне на лекарство към белите дробове трябва да се отбележи, че това би могло да доведе до увеличаване на риска от системни странични ефекти. Фармакокинетичните данни на единична доза са показали, че системната експозиция на салметерол/флутиказон пропионат може да се промени, когато се използват различни устройства за впръскване.

Предимствата на инхалаторната терапия с флутиказонов пропионат би трябвало да сведат до минимум нуждата от перорални стероиди, но пациенти, преминаващи на нея от лечение с перорални стероиди, в течение на доста време могат да останат изложени на повишен риск от нарушен адренален резерв. Пациентите, при които преди са се налагали високи дози спешна кортикостероидна терапия, могат също да са изложени на риск. Тази вероятност от остатъчно нарушение трябва винаги да се има предвид при спешни и планови ситуации, които могат да доведат до стрес, и да бъде обмислено съответно лечение с кортикостероиди. Степента на нарушение на функцията на надбъбречните жлези може да наложи консултация със специалист преди планови процедури.

Ритонавир може да повиши значително нивата на флутиказон пропионат в плазмата. Поради тази причина трябва да се избягва едновременното им приложение, освен ако потенциалните ползи за пациентите надхвърлят риска от страничните ефекти на системните кортикостероиди. Рискът от системни нежелани лекарствени реакции е повишен и при комбинирането на флутиказон пропионат с други силни СУРЗА



инхибитори, включително продукти, съдържащи кобицинстат (вж т.4.5).

При тригодишно проучване при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) се наблюдава повишена честота на инфекции на долните дихателни пътища (особено пневмония и бронхит), при пациенти, които приемат комбинация от салметерол и флутиказон пропионат фиксирана доза, прилагана чрез Diskus/ Accuhaler, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). Има данни за повишен риск от пневмония при по-възрастните пациенти, пациентите с по-нисък индекс на телесна маса ($<25 \text{ kg/m}^2$) и пациентите с много тежко заболяване ($\text{FEV1} < 30\%$, предвидени) независимо от лечението. Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония и други инфекции на долните дихателни пътища при пациенти с ХОББ, тъй като клиничните характеристики на такива инфекции и обострянето им често се припокриват. Ако пациент с тежка ХОББ е развил пневмония, лечението със салметерол/ флутиказон пропионат трябва да се преразгледа. Безопасността и ефикасността на салметерол/ флутиказон пропионат не са установени при пациенти с ХОББ и затова салметерол/ флутиказон пропионат не е показан за употреба при лечение на пациенти с ХОББ.

Едновременната употреба на системен кетоназол значително увеличава системната експозиция на салметерол. Това може да доведе до увеличение на случаите на системни ефекти (напр. удължаване на QTc интервала и палпитации). Едновременното лечение с кетоназол или други силни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

При деца и юноши на възраст под 16 години, приемащи високи дози флутиказон пропионат (обикновено $\geq 1\,000$ микрограма дневно) рискът от системни нежелани реакции може да е повишен. Системни реакции е възможно да се появят по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, остра надбъбречна криза и забавяне на растежа при деца и юноши и по-рядко, психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройство на съня, тревожност, депресия или агресия. Трябва да се обмисли възможността за консултация на детето или юношата със специалисти по детски респираторни заболявания.

Трябва да се обмисли насочване на детето или юношата към специалист по детски респираторни заболявания.

Дозировката на инхалаторния кортикостероид трябва да се коригира до достигане на най-малката възможна доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на салметерол. Както неселективните, така и селективните β -блокери трябва да се избягват, освен ако няма сериозни причини за употребата им. Лечението с β_2 агонисти може да доведе до потенциално тежка хипокалиемия. Препоръчва се особено внимание при остра тежка астма, тъй като този ефект може да бъде засилен от съпътстващо лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици.

Съпътстващата употреба на други лекарствени продукти, които съдържат β -адренергични съставки, могат да имат потенциално адитивен ефект.

Флутиказон пропионат



При нормални обстоятелства плазмената концентрация на флутиказонов пропионат след инхалаторно приложение е ниска, което се дължи на интензивен метаболизъм при първо преминаване и високия системен клирънс, които се медираат от цитохром CYP3A4 в червата и черния дроб. Следователно, малко вероятни са клинично значими лекарствени взаимодействия, медиранни от флутиказонов пропионат.

При едно проучване на взаимодействията при здрави доброволци на интраназално приложение на флутиказонов пропионат, ритонавир (много мощен цитохром CYP3A4 инхибитор) 100 mg два пъти дневно увеличава плазмените концентрации на флутиказонов пропионат няколко стотин пъти, в резултат на което значително се понижават серумни концентрации на кортизол. Липсва информация за такова взаимодействие при инхалаторен флутиказонов пропионат, но се очаква значително нарастване на плазмените нива на флутиказонов пропионат. Има съобщения за случаи на синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава повишения риск от нежелани ефекти на системните глюкокортикостероиди.

В едно малко проучване при здрави доброволци, малко по-слабият инхибитор на CYP3A, кетоконазол повишава експозицията на флутиказонов пропионат след еднократно вдишване със 150%. Това е довело до по-голямо понижаване на плазмения кортизол в сравнение с флутиказонов пропионат самостоятелно. Едновременното лечение с други мощни CYP3A инхибитори, като итраконазол и продукти, съдържащи комбицистати умерени CYP3A инхибитори като еритромицин, се очаква също да повиши системната експозиция на флутиказонов пропионат и риска от системни нежелани ефекти. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава повишения риск от системни кортикостероидни странични ефекти, в който случай пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни странични ефекти.

Салметерол

Мощни CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на кетоконазол (400 mg перорално един път дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци в продължение на 7 дни води до значително повишаване на плазмената експозиция на салметерол (1,4 пъти C_{max} и 15 пъти AUC). Това може да доведе до увеличаване на честотата на други системни ефекти от лечението със салметерол (напр. удължаване на QTc интервала и палпитации), в сравнение с лечение само със салметерол или само с кетоконазол (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота, кръвната захар и нивата на калий в кръвта. Едновременното приложение с кетоконазол не повишава елиминационния полуживот на салметерол и не увеличава кумулирането на салметерол при многократно приложение.

Трябва да се избягва едновременно приложение на кетоконазол, освен ако ползата не надхвърля потенциално повишения риск от системни ефекти при лечението със салметерол. Очаква се да съществува подобен риск за взаимодействие с други мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени CYP 3A4 инхибитори

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg перорално три пъти дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци в



продължение на 6 дни води до леко, но статистически незначимо повишаване на експозицията на салметерол (1,4 пъти C_{max} и 1,2 пъти AUC). Едновременното приложение с еритромицин не е свързано с никакви сериозни нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Липсват данни за ефекта при хора. Проучванията при животни, обаче, не са показали ефекти на салметерол или флутиказонов пропионат върху фертилитета.

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (изхода за повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност свързана със салметерол/флутиказон пропионат. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след прилагане на β_2 адренорецепторен агонист и глюкокортикостероиди (вж. точка 5.3).

Приложението на салметерол/флутиказон пропионат при бременни жени трябва да се има предвид само ако очакваната полза за майката е по-голяма от всякакви възможни рискове за плода.

При лечението на бременни жени трябва да се използва най-ниската ефективна доза флутиказонов пропионат, която е необходима за поддържане на адекватен контрол над астмата.

Кърмене

Не е известно дали салметерол/флутиказон пропионат /метаболитите се екскретират в кърмата.

Изследвания са показали, че салметерол и флутиказонов пропионат, и техните метаболити се екскретират в млякото на кърмещи плъхове.

Не може да се изключи риск за кърмени новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с салметерол/флутиказон пропионат като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Салметерол/флутиказон пропионат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като Салметерол/флутиказон пропионат Сипла съдържа салметерол и флутиказонов пропионат, могат да се очакват нежелани реакции от вид и тежест, присъщи на всяко от активните вещества. Не се наблюдават допълнителни нежелани реакции след едновременно приложение на двете активни вещества.

Нежеланите реакции, които се свързват със салметерол/флутиказонов пропионат са представени по-долу, изброени по системо-органи класове и честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).



редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата). Честотите са получени от данните от клинични изпитвания. Честотата при плацебо не е взета предвид.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидоза на устата и гърлото Пневмония Бронхит Езофагеална кандидоза	Чести Чести ^{1,3} Чести ^{1,3} Редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви: Кожни реакции на свръхчувствителност Диспнея Ангиедем (главно на лицето и орофарингеален оток) Бронхоспазъм Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	Нечести Нечести Редки Редки Редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, Потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, намалена костна минерална плътност	Редки ⁴
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия Хипергликемия	Чести ³ Нечести ⁴
Психични нарушения	Безпокойство Нарушения на съня Поведенчески промени, включително психомоторна хиперактивност и раздразнимост (предимно при деца) Депресия, агресия (предимно при деца)	Нечести Нечести Редки С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести ¹ Нечести
Нарушения на очите	Катаракта Глаукома Замъглено зрение (виж т.4.4)	Нечести Редки ⁴ С неизвестна честота



Сърдечни нарушения	Палпитации Тахикардия Предсърдно мъждене Стенокардия Сърдечни аритмии (включително надкамерна тахикардия и екстрасистоли)	Нечести Нечести Нечести Нечести Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит Дразнене на гърлото Пресипналоост/дисфония Синуит Парадоксален бронхоспазм	Много чести ^{2,3} Чести Чести Чести ^{1,3} Редки ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Контузии	Чести ^{1,3}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи Травматични фрактури Артралгия Миалгия	Чести Чести ^{1,3} Чести Чести

1. Съобщавани често при плацебо
2. Съобщавани много често при плацебо
3. Съобщавани в хода на едно проучване за ХОББ в продължение на 3 години
4. Вижте точка 4.4

Описание на избрани нежелани реакции

Има съобщения за фармакологични ефекти при лечение с β_2 агонист като тремор, палпитации и главоболие, но те обикновено са преходни и отслабват успоредно с редовния прием на медикамента.

Както и при всяка друга инхалаторна терапия може да се развие парадоксален бронхоспазм с внезапно увеличаване на хриповете и задуха след прием на доза. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащ бронходилататор и трябва незабавно да се лекува. Терапията със Салметерол/ флутиказон трябва незабавно да се прекрати, да се направи оценка на състоянието на пациента и в случай на необходимост да се назначи алтернативно лечение ако е необходимо. Поради наличието на компонента флутиказонов пропионат е възможно при някои пациенти да се появи пресипналоост на гласа и кандидоза на устата и гърлото, и рядко на хранопровода. Пресипналоост и поява на кандидоза в устата и гърлото могат да бъдат овладяни чрез изплакване на устата с вода и изплюването ѝ и/или миене с четка на зъбите след употребата на продукта. Симптоматичната кандидоза на устата и гърлото може да се лекува с локална противогъбична терапия, като едновременно се продължава приемът на салметерол/ флутиказонов пропионат.

Педиатрична популация

Възможните нежелани системни ефекти в тези възрастови групи включват синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, потискане на надбъбречната функция и забавяне на растежа при деца и юноши (вж. точка 4.4). Възможно е децата да изпитват безпокойство.



нарушение на съня и поведенчески промени, включително хиперактивност и раздразнителност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични изпитвания относно предозиране с Салметерол/флутиказонов пропионат Сипла, обаче данни за предозиране с двете активни вещества са представени по-долу:

Признаците и симптомите на предозиране със салметерол са замаяност, повишаване на систолното кръвно налягане, тремор, главоболие и тахикардия. Ако се налага спиране на лечението с Салметерол/флутиказонов пропионат Сипла поради предозиране с β агониста, компонент на лекарствения продукт, трябва да се обмисли осигуряване на подходяща заместваща стероидна терапия. Освен това е възможно развитиена хипокалиемия и затова серумните нива на калия трябва да се проследяват. Трябва да се има предвид заместващо лечение с калий.

Остро:

Острото инхалиране на дози флутиказонов пропионат, по-високи от препоръчителните, може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това не налага спешни мерки, тъй като надбъбречната функция се възстановява в рамките на няколко дни, както може да се докаже с измервания на плазмения кортизол.

Хронично предозиране с инхалаторен флутиказон пропионат:

Трябва да се проследява надбъбречният резерв и може да се наложи лечение със системен кортикостероид. След стабилизиране, лечението трябва да се продължи с препоръчителната доза инхалаторен кортикостероид. Вижте точка 4.4: риск от потискане функцията на надбъбречните жлези.

Може да се наложи проследяване на надбъбречната функция. В случаи на едновременно остро и хронично предозиране с флутиказонов пропионат, лечението със Салметерол/флутиказонов пропионат Сипла трябва да продължи с доза, подходяща за контрол на симптомите.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергични средства, АТС код: R03AK06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Салметерол/флутиказонов пропионат Сипла съдържа салметерол и флутиказонов пропионат, които имат различни начини на действие.

Съответните механизми на действие на двете активни вещества са разгледани по-долу.

Салметерол:

Салметерол е селективен дългодействащ (12 часа) β_2 адренорецепторен агонист с дълга странична верига, която се свързва с мястото за свързване на рецептора извън клетката. Салметерол води до бронходилатация с по-голяма продължителност, достигаща до най-малко

12 часа, в сравнение с препоръчителните дози конвенционални краткодействащи β_2 агонисти.

Флутиказонов пропионат:

Инхалаторно приложеният флутиказонов пропионат в препоръчителните дози има глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до намаляване на симптомите и обострянията на астмата, с по-малко странични ефекти, отколкото когато кортикостероидите се прилагат системно.

Клинична ефикасност и безопасност

Салметерол/флутиказонов пропионат - клинични проучвания при астма

Проучване с продължителност дванадесет месеца (Постигане на оптимален контрол на астма Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), при 3 416 възрастни и юноши с персистираща астма сравнява безопасността и ефикасността на салметерол/флутиказонов пропионат спрямо инхалаторен кортикостероид (флутиказонов пропионат) самостоятелно, за да се определи дали целите на лечението на астмата са постижими. Дозата постепенно се увеличава на всеки 12 седмици, докато се постигне *пълен контрол*** или се достигне най-високата доза от изпитваното лекарство. GOAL показва, че повече пациенти на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат са постигнали контрол над астмата в сравнение с пациенти, лекувани с инхалаторен кортикостероид (ИКС) самостоятелно и този контрол е постигнат при по-ниска доза кортикостероид.

*Добре контролирана астма** се постига по-бързо със салметерол/флутиказонов пропионат, отколкото само с ИКС. Продължителността на лечение, когато 50% от участниците достигат първата си индивидуална *добре контролирана* седмица, е 16 дни за групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат в сравнение с 37 дни за групата на лечение с ИКС. В подгрупата на пациенти с астма, нелекувани досега със стероиди, продължителността на лечението до достигане на индивидуалната *добре контролирана* седмица е 16 дни в групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат в сравнение с 23 дни в групата на лечение с ИКС.

Общите резултати от изследването показват:

Процент на пациентите, постигнали добре контролирана астма* (ДК) и <i>пълен контрол</i> ** (ПК)	
	Салметерол/ФП



Лечение преди проучването	ДК	ПК	ДК	П
Без ИХК (само БАКД)	78%	50%	70%	40%
Ниска доза ИКС (≤ 500 микрограма БДП или еквивалент/ден)	75%	44%	60%	28%
Средна доза ИКС (> 500 микрограма до 1 000 микрограма БДП или еквивалент/ден)	62%	29%	47%	16%
Сборни резултати от трите нива на лечение	71%	41%	59%	28%

* Добре контролирана астма - по-малко от или равно на 2 дни със скор на симптомите по-висок от 1 (скор на симптомите 1 се дефинира като "симптоми за един кратък период от време през деня"), употреба на БАКД през 2 или по-малко дни и 4 или по-малко случая/седмица, по-висок или равен на 80% от предвидения сутрешен върхов експираторен дебит, липса на събуждане през нощта, липса на обостряния и липса на странични ефекти, които да налагат промяна в терапията

** Пълен контрол на астма - никакви симптоми, без употреба на БАКД, по-висок или равен на 80% от предвидения сутрешен върхов експираторен дебит, липса на събуждане през нощта, липса на обостряния и липса на странични ефекти, които да налагат промяна в терапията

Едно двойнослепо, рандомизирано проучване с паралелни групи при 318 пациенти с персистираща астма на възраст ≥ 18 години оценява безопасността и поносимостта на прилагането на две инхалации два пъти дневно (двойна доза) салметерол/флутиказонов пропионат в продължение на две седмици. Проучването показва, че удвояването на инхалациите на всяки от видовете салметерол/флутиказонов пропионат с различно количество на активните вещества в продължение на до 14 дни води до леко увеличение на свързаните с β агониста нежелани реакции (тремор - 1 пациент [1%] спрямо 0, палпитации - 6 [3%] спрямо 1 [$<1\%$], мускулни крампи - 6 [3%] спрямо 1 [$<1\%$]) и подобна честота на свързаните с инхалаторния кортикостероид нежелани реакции (напр. орална кандидиаза - 6 [6%] спрямо 16 [8%], пресипнал глас - 2 [2%] vs 4 [2%]) в сравнение с една инхалация два пъти дневно. Лекото увеличение на свързаните с β агониста нежелани събития трябва да се има пред вид, ако лекарят обмисля удвояване на дозата на салметерол/флутиказонов пропионат при възрастни пациенти, които изискват допълнително краткотрайно (до 14 дни) лечение с инхалаторни кортикостероиди.

Астма

Многоцентрово Салметерол проучване за Астма (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART))

Многоцентровото клинично изпитване със салметерол при астма (SMART) е 28-седмично изпитване, проведено в САЩ, което оценява безопасността на салметерол в сравнение с плацебо, добавени към обичайната терапия при възрастни и юноши. Въпреки че няма значителни разлики в първичната крайна точка за комбинирания брой от смъртни случаи, свързани с дихателната система и животозастрашаващи събития, свързани с дихателната система, проучването показва значително увеличение на смъртните случаи, свързани с астма, при пациенти, приемащи салметерол (13 смъртни случая от 13 176 пациенти, лекувани със салметерол спрямо 3 смъртни случая от 13 179 пациенти на плацебо). Проучването не е предназначено да оцени въздействието на едновременната употреба на инхалаторен кортикостероид, и само 47 % от лицата съобщават за употреба на ИКС на изходно ниво.

Безопасност и ефикасност на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно при астма
Проведени са две многоцентрови 26-седмични изпитвания за сравнение на безопасността и ефикасността на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно, като едното изпитване (AUSTRI) е при възрастни и юноши, а другото изпитване (VESTRI) е при педиатрични пациенти на възраст 4-11 години. И при двете изпитвания включените участници имат



умерено тежка до тежка персистираща астма с анамнеза за хоспитализация, свързана с астмата или екзацербация на астмата през предходната година. Първичната цел на всяко от изпитванията е да се определи дали добавянето на дългодействащ бета2-агонист (ДДБА) към терапия с ИКС (салметерол-FP) е неинфериорно на ИКС (FP) самостоятелно, по отношение на риска от сериозни събития, свързани с астмата (хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация и смърт). Вторична цел за ефикасност на тези изпитвания, е да се оцени дали ИКС/ДДБА (салметерол-FP) превъзхожда терапията с ИКС самостоятелно (FP) по отношение на тежка екзацербация на астмата (която се определя като влошаване на астмата, налагащо употреба на системни кортикостероиди най-малко за 3 дни или хоспитализация в болница, или посещение в отделение за спешна помощ, поради астма, изискваща системни кортикостероиди).

Общо 11 679 и 6 208 участници са рандомизирани и получават лечение, съответно в изпитванията AUSTRI и VESTRI. За първичната крайна точка за безопасност е постигната неинфериорност и в двете изпитвания (вж. таблицата по-долу).

Сериозни събития, свързани с астмата в 26-седмичните изпитвания AUSTRI и VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n = 5,834)	FP самостоятелно (n = 5,845)	Салметерол-FP (n = 3,107)	FP самостоятелно (n = 3,101)
Съставна крайна точка (Хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация или смърт)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	27 (0.7%)
Салметерол-FP/FP коефициент на риск (95% CI)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Смърт	0	0	0	0
Хоспитализация, свързана с астмата	34	33	27	21
Ендотрахеална интубация	0	2	0	0

^a Ако получената оценка за горна граница на 95% CI за относителния риск е по-малка от 2,0, се прави заключение за неинфериорност.

^b Ако получената оценка за горна граница на 95% CI за относителния риск е по-малка от 2,675, се прави заключение за неинфериорност.

За вторичната крайна точка за ефикасност, и в двете изпитвания се наблюдава намаление във времето до първа екзацербация на астмата за салметерол-FP, в сравнение с FP, но само в изпитването AUSTRI се достига статистическа значимост:

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n = 5,834)	FP самостоятелно	Салметерол-FP (n = 3,107)	FP самостоятелно



		(n = 5,845)		(n = 3,101)
Брой участници с екзацербация на астмата	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Салметерол-FP/FP коефициент на риск (95% CI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Лекарствени продукти, съдържащи флутиказон пропионат при астма по време на Бременност

Направено е обсервационно ретроспективно епидемиологично кохортно проучване, като са използвани електронни здравни записи от Великобритания, за да се оцени рискът от сериозни вродени малформации (Major Congenital Malformations, MCMs) след експозиция през първия триместър на инхалаторен FP самостоятелно и салметерол-FP в сравнение с ИКС, различен от FP. В това проучване не е включен плацебо сравнителен продукт.

В кохортата с астма от 5 362 случая на бременност с експозиция на ИКС през първия триместър, са установени 131 диагностицирани MCMs; 1612 (30%) са с експозиция на FP или салметерол-FP, като от тях са установени 42 диагностицирани MCMs. Коригираното съотношение на шансовете за MCMs, диагностицирани до 1 година, е 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) за жени с умерено тежка астма с експозиция на FP спрямо такива, с експозиция на ИКС, различен от FP и 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) за жени със значителна до тежка астма. Не е установена разлика в риска от MCMs след експозиция през първия триместър на FP самостоятелно в сравнение със салметерол-FP. Абсолютните рискове от MCM при различните степени на тежест на астмата, варират от 2,0 до 2,9 на 100 случая на бременност с експозиция на FP, което е сравнимо с резултатите от проучване на 15 840 случая на бременност без експозиция на терапии за астма в базата данни General Practice Research Database (2,8 събития на MCM за 100 случая на бременност).

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато салметерол и флутиказон пропионат се прилагат в комбинация чрез инхалаторен път на въвеждане, фармакокинетиката на всяка съставка е сходна с наблюдаваната при самостоятелно приложение на всяко едно от активните вещества. По тази причина, за фармакокинетични цели, всяка една от съставките може да се разглежда поотделно

Салметерол

Салметерол действа локално в белия дроб и следователно плазмените нива не са показателни за терапевтичния ефект. В допълнение има само ограничени данни за фармакокинетиката на салметерол поради техническите трудности за анализиране на лекарството в плазмата поради ниските плазмени концентрации при терапевтични дози (около 200 пикограма/ml или по-малко), постигнати след инхалаторно приложение.

Флутиказонов пропионат

Абсолютната бионаличност на единична доза инхалиран флутиказонов пропионат при здрави доброволци варира между около 5 до 11% от номиналната доза в зависимост от използваното устройството за инхалация. При пациенти с астма или ХОББ се наблюдава по-малка степен на системна експозиция на инхалаторен флутиказонов пропионат.



Системната абсорбция се осъществява главно чрез белите дробове и е първоначално бърза, а след това продължителна. Остатъкът от инхалираната доза флутиказонов пропионат може да бъде погълнат, но допринася минимално за системната експозиция поради ниската си разтворимост във вода и предсистемния метаболизъм, водещи до перорална наличност, по-ниска от 1%. Увеличението на системната експозиция е линейно с увеличаване на инхалираната доза.

Разпределението на флутиказонов пропионат се характеризира с висок плазмен клирънс (1 150 ml/min), голям обем на разпределение в стационарно състояние (приблизително 300 l) и терминален полуживот приблизително 8 часа.

Свързването с плазмените протеини е 91%.

Флутиказонов пропионат се очиства много бързо от системното кръвообращение. Основният път е метаболизъм до неактивен метаболит на карбоксилната киселина чрез цитохром P450 ензима, CYP3A4. Други, неидентифицирани метаболити са открити и в изпражненията.

Бъбречният клирънс на флутиказонов пропионат е пренебрежимо нисък. По-малко от 5% от дозата се екскретира в урината, главно под формата на метаболити. Основната част от дозата се екскретира в изпражненията като метаболити и непроменено лекарство.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Единствените съображения за безопасност по отношение на хуманната употреба, получени от проучванията при животни със салметерол и флутиказонов пропионат прилагани отделно, са ефекти, свързани с прекомерно фармакологично действие.

При проучвания по отношение на репродукцията при животни е установено, че глюкокортикоидите индуцират малформации (цепка на небцето, скелетни малформации). Тези резултати от експериментите с животни, обаче, не изглежда да имат отношение към хора, получаващи препоръчителните дози. Проучванията при животни със салметерол показват ембриофетална токсичност само при високи нива на експозиция. След едновременно приложение е установена повишена честота на транспонирана умбиликална артерия и непълна осификация на тилната кост при плъхове при дози, които се свързват с аномалии, индуцирани от глюкокортикоиди. Нито салметерол ксинафоат, нито флутиказон пропионат са показали потенциал за генетична токсичност.

Чрез изпитване, проведено с много и различни животински видове е установено, че помощното вещество пропелант- Норфлуран поп CFC HFA 134a не е токсично, прилагано ежедневно за период от 2 години в много високи концентрации, многократно надвишаващи концентрациите, на които е възможно да бъдат изложени хора.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Норфлуран (HFA 143a)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност



2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Поставете капака на мундшука здраво да щракне на мястото си.
Алуминиевият контейнер съдържа течност под налягане. Не излагайте на температури по-високи от 50° C. Не пробивайте контейнера.

Както при повечето инхалационни лекарствени продукти в контейнери под налягане, терапевтичният ефект на това лекарство може да се намали, когато контейнерът е студен.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Алуминиев контейнер, снабден с подходящ дозиращ клапан и механизъм за впръскване от полипропилен и дозиращ индикатор.
- Всеки контейнер съдържа 120 отмерени дози.

Видове опаковки:

1, 2 (пакетирани опаковки 2x1) или 3 (пакетирани опаковки 3x1) контейнери с 120 дози.
10 (пакетирани опаковки 10x1) контейнери с 120 дози – само за болнична/аптечна употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cipla Europe NV,
De Keyserlei, 60C, Bus-1301,
2018 Antwerp
Белгия

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170119
Reg. № 20170120

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:
27.03.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19/12/2024

