

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Flonseno 25 mikrograma/50 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija  
Flonseno 25 mikrograma/125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija  
Flonseno 25 mikrograma/250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerna doza (potiskom preko ventila) sadrži 25 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolsinafoata) i 50 mikrograma flutikazonpropionata. To odgovara isporučenoj dozi (putem nastavka za usta) od 23 mikrograma salmeterola i 46 mikrograma flutikazonpropionata.

Jedna odmjerna doza (potiskom preko ventila) sadrži 25 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolsinafoata) i 125 mikrograma flutikazonpropionata. To odgovara isporučenoj dozi (putem nastavka za usta) od 23 mikrograma salmeterola i 115 mikrograma flutikazonpropionata.

Jedna odmjerna doza (potiskom preko ventila) sadrži 25 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolsinafoata) i 250 mikrograma flutikazonpropionata. To odgovara isporučenoj dozi (putem nastavka za usta) od 23 mikrograma salmeterola i 230 mikrograma flutikazonpropionata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Spremnik pod tlakom sadrži bijelu homogenu suspenziju.

Spremnici pod tlakom nalaze se u plastičnim aktivatorima koji sadrže otvor za raspršivanje i imaju ljubičaste poklopce za zaštitu od prašine.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Flonseno je indiciran za redovito liječenje astme za koju je prikladna kombinacija lijekova ( $\beta_2$  agonista dugog djelovanja i inhalacijskog kortikosteroida):

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidom i po potrebi inhalacijskim kratkodjelujućim  $\beta_2$  agonistom ili
- u bolesnika u kojih je astma već na odgovarajući način kontrolirana kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i  $\beta_2$  agonista dugog djelovanja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Put primjene: za inhalaciju.

Bolesnike je potrebno uputiti da se Flonseno mora primjenjivati svaki dan radi postizanja optimalne djelotvornosti, čak i onda kada bolesnici nemaju simptome.

Liječnik mora redovito ponovno procjenjivati bolesnike da bi jačina lijeka Flonseno koju primaju ostala optimalna te se jačina smije mijenjati samo na temelju savjeta liječnika. **Dozu je potrebno titrirati na najmanju dozu kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Kada se kontrola simptoma održava najmanjom jačinom kombinacije lijekova primijenjene dva puta dnevno, u sljedećem se koraku može probati primijeniti samo inhalacijski kortikosteroid.** Druga je mogućnost da se u bolesnika kojima je potreban dugodjelujući  $\beta_2$  agonist lijek titrira na Flonseno jednom dnevno ako bi, prema mišljenju liječnika koji propisuje lijek, to bilo prikladno za održavanje kontrole bolesti. U slučaju doziranja jednom dnevno bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome dozu lijeka moraju primjenjivati navečer, a oni koji su imali pretežno dnevne simptome dozu lijeka moraju primjenjivati ujutro.

Bolesnicima se mora propisati jačina lijeka Flonseno koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata za težinu bolesti. Napomena: Flonseno 25 mikrograma/50 mikrograma nije prikladan za odrasle i djecu s teškom astmom. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka izvan preporučenog režima doziranja, potrebno je propisati odgovarajuće doze  $\beta_2$  agonista i/ili kortikosteroida.

#### Preporučene doze

*Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji:*

- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno ili
- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 125 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno ili
- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno

Kratkotrajna primjena salmeterola/flutikazonpropionata kao početne terapije održavanja može se razmotriti u odraslih ili adolescenata s umjerenom trajnom astmom (koji se definiraju kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnom primjenom lijeka za hitno ublažavanje simptoma i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) u kojih je neophodna brza kontrola astme. U tom se slučaju preporučuje početna doza od dvije inhalacije u količini od 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno. Nakon što se postigne kontrola astme, potrebno je preispitati liječenje i razmotriti trebaju li bolesnici prijeći samo na inhalacijski kortikosteroid. Važno je redovito nadzirati stanje bolesnika tijekom smanjenja doze terapije.

Nije jasno dokazana korist u odnosu na početnu terapiju održavanja samo inhalacijskim flutikazonpropionatom ako nedostaju jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Općenito, inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. Flonseno nije namijenjen za početno liječenje blage astme. Flonseno jačine 25 mikrograma/50 mikrograma nije prikladan za odrasle i djecu s teškom astmom; u bolesnika s teškom astmom preporučuje se odrediti odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije nego što se primijeni bilo koja fiksna kombinacija.

*Pedijatrijska populacija:*

*Djeca u dobi od 4 godine i više:*

- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno

Najveća dopuštena doza flutikazonpropionata primijenjenog putem inhalatora Flonseno u djece iznosi 100 mikrograma dva puta dnevno.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Flonseno u djece mlađe od 4 godine nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Djeca mlađa od 12 godina mogu imati poteškoća u usklađivanju aktiviranja aerosola s udisanjem.

Upotreba komorice za udisanje s lijekom Flonseno preporučuje se u bolesnika koji imaju ili će vjerojatno imati poteškoća u usklađivanju aktivacije s udisanjem. Nedavno kliničko ispitivanje pokazalo je da su pedijatrijski bolesnici koji upotrebljavaju komoricu za udisanje postigli izloženost sličnu onoj u odraslih koji ne upotrebljavaju komoricu za udisanje i u pedijatrijskih bolesnika koji upotrebljavaju Diskus, što potvrđuje da komorica za udisanje nadomješta lošu tehniku inhaliranja (vidjeti dio 5.2). S lijekom Flonseno smije se

upotrebljavati isključivo komorica za udisanje AeroChamber Plus. Bolesnike je potrebno educirati o ispravnoj upotrebi i održavanju inhalatora i komorice za udisanje te provjeravati njihovu tehniku da bi se osigurala optimalna isporuka inhalacijskog lijeka u pluća. **Bolesnici trebaju nastaviti upotrebljavati komoricu za udisanje AeroChamber Plus jer prelazak na drugu komoricu za udisanje može dovesti do promjena u dozi lijeka koja se isporučuje u pluća (vidjeti dio 4.4).**

Ponovna titracija na najmanju djelotvornu dozu uvijek treba uslijediti nakon početka upotrebe ili promjene komorice za udisanje.

#### *Posebne skupine bolesnika*

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka o primjeni salmeterola/flutikazonpropionata u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

#### Upute za uporabu

Bolesnicima je potrebno dati upute o ispravnoj upotrebi inhalatora (vidjeti Uputu o lijeku).

Bolesnik bi tijekom inhalacije po mogućnosti trebao sjediti ili stajati. Inhalator je osmišljen za upotrebu u uspravnom položaju.

#### Provjera inhalatora:

Prije prve upotrebe inhalatora bolesnik treba ukloniti poklopac s nastavka za usta tako da lagano pritisne bočne strane poklopca te držati inhalator između prstiju i palca tako da je palac na dnu, ispod nastavka za usta. Da bi se uvjerio da inhalator radi, bolesnik ga treba dobro protresti, usmjeriti nastavak za usta od sebe i čvrsto pritisnuti spremnik da bi se raspršena doza ispustila u zrak. Te korake potrebno je ponoviti drugi put tako da se inhalator protrese prije ispuštanja druge raspršene doze u zrak. Prije upotrebe inhalatora u zrak je potrebno ispustiti ukupno dvije raspršene doze.

Ako se inhalator nije upotrebljavao tjedan dana ili dulje ili ako se inhalator jako ohladi (ispod 0 °C), bolesnik treba ukloniti poklopac s nastavka za usta, dobro protresti inhalator i ispustiti dvije raspršene doze u zrak.

#### Upotreba inhalatora:

1. Bolesnici trebaju skinuti poklopac s nastavka za usta tako da lagano pritišću bočne strane poklopca.
2. Bolesnici trebaju provjeriti inhalator iznutra i izvana, uključujući nastavak za usta, te potvrditi da nema slobodnih čestica.
3. Bolesnici trebaju dobro protresti inhalator da bi se sve slobodne čestice uklonile i da bi se sadržaj inhalatora ravnomjerno izmiješao.
4. Bolesnici trebaju držati inhalator uspravno između prstiju i palca, s palcem na dnu ispod nastavka za usta.
5. Bolesnici trebaju izdahnuti do granice neugode i zatim postaviti nastavak za usta u usta, između zuba, i obuhvatiti nastavak usnama. Bolesnike je potrebno uputiti da ne smiju zagristi nastavak za usta.
6. Neposredno nakon što počnu udisati kroz usta, bolesnici trebaju čvrsto pritisnuti gornji dio inhalatora da bi ispustili lijek Flonseno te istovremeno udisati jednolično i duboko.
7. Dok zadržavaju dah, bolesnici trebaju izvaditi inhalator iz usta i maknuti prst s vrha inhalatora. Bolesnici trebaju nastaviti zadržavati dah sve do granice neugode.
8. Za drugu inhalaciju bolesnici moraju držati inhalator uspravno i pričekati otprilike pola minute, a zatim ponoviti korake od 3. do 7.
9. Bolesnici trebaju odmah vratiti poklopac na nastavak na usta tako da ga čvrsto pritisnu te namjeste u pravilan položaj. Postupak ne zahtijeva prekomjernu silu, a poklopac mora sjesti na mjesto uz „klik“.

#### VAŽNO

Bolesnici ne smiju žuriti s postupcima navedenima pod točkom 5., 6. i 7. Važno je da bolesnici počnu disati što je sporije moguće neposredno prije upotrebe inhalatora. Prvih nekoliko puta bolesnici bi trebali vježbati

upotrebu inhalatora ispred ogledala. Ako uoče „maglicu” kako izlazi iz vrha inhalatora ili sa strane njihovih usta, trebali bi početi ispočetka od 3. koraka.

Bolesnici moraju isprati usta vodom te je ispljunuti vodu i/ili oprati zube nakon svake doze lijeka da bi se rizik orofaringealne kandidijaze i promuklosti sveo na najmanju moguću mjeru.

*Čišćenje (također detaljno opisano u Uputi o lijeku)*

Inhalator je potrebno očistiti najmanje jednom tjedno.

1. Skinite poklopac s nastavka za usta.
2. Nemojte odvajati spremnik pod tlakom od plastičnog kućišta.
3. Obrišite unutarnji i vanjski dio nastavka za usta i plastičnog kućišta suhom krpom ili maramicom.
4. Vratite poklopac za nastavak za usta na mjesto u ispravni položaj. Postupak ne zahtijeva prekomjernu silu, a poklopac mora sjesti na mjesto uz „klik“.

**NEMOJTE STAVLJATI METALNI SPREMNIK POD TLAKOM U VODU.**

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Salmeterol/flutikazon ne smije se primjenjivati u liječenju akutnih simptoma astme za koje je potreban kratkodjelujući bronhodilatator s brzim nastupom djelovanja. Bolesnike je potrebno savjetovati da inhalator koji se upotrebljava za ublažavanje simptoma prilikom akutnih napadaja astme trebaju stalno imati uz sebe. Bolesnici ne smiju započeti liječenje salmeterolom/flutikazonom tijekom pogoršanja ili ako pokazuju znakove značajnog pogoršanja ili akutnog pogoršanja astme.

Tijekom liječenja salmeterolom/flutikazonom mogu se javiti ozbiljni štetni događaji i pogoršanja povezana s astmom. Bolesnike je potrebno savjetovati da nastave liječenje, ali da potraže savjet liječnika ako su simptomi astme i dalje nekontrolirani ili se pogoršavaju nakon početka liječenja salmeterolom/flutikazonom.

Povećana potreba za primjenom lijeka za hitno ublažavanje simptoma (kratkodjelujućih bronhodilatatora) ili oslabljen odgovor na primjenu lijeka za hitno ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje astme i zahtijeva liječnički pregled bolesnika.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može ugroziti život bolesnika koji u tom slučaju mora biti hitno podvrgnut liječničkom pregledu. Potrebno je razmotriti povećanje doze kortikosteroida.

Kada se postigne kontrola simptoma astme, moguće je razmotriti postupno smanjenje doze salmeterola/flutikazona. Važno je redovito nadzirati stanje bolesnika tijekom smanjenja doze terapije. Potrebno je primjenjivati najnižu djelotvornu dozu (vidjeti dio 4.2). Liječenje se ne smije se naglo prekinuti zbog rizika od pogoršanja. Terapijska doza mora se postupno smanjivati pod nadzorom liječnika.

Kao i sve inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, salmeterol/flutikazonpropionat potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s plućnom tuberkulozom u aktivnom stanju ili u stanju mirovanja te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih putova. Ako je indicirano, potrebno je brzo započeti s odgovarajućim liječenjem.

Salmeterol/flutikazonpropionat rijetko može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atriya, kao i blago prolazno sniženje kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama.

Salmeterol/flutikazonpropionat mora se oprezno primjenjivati u bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima ili poremećajima srčanog ritma, kao i u bolesnika s dijabetesom, tireotoksikozom, nekorigiranom hipokalijemijom ili u bolesnika s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

Vrlo rijetko prijavljen je porast razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima s poviješću dijabetesa.

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s trenutnim porastom piskanja i nedostatkom zraka nakon primjene doze. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujući bronhodilatator i potrebno ga je odmah liječiti. Odmah je potrebno prekinuti primjenu salmeterola/flutikazona, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja  $\beta_2$  agonistom, poput tremora, palpitacija i glavobolje, no obično su prolaznog karaktera i smanjuju se uz redovitu primjenu terapije.

Prilikom primjene bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida mogu se pojaviti sustavni učinci, posebno ako se primjenjuje dulje vrijeme u visokim dozama. Ti učinci nastupaju puno rjeđe nego prilikom liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom te rjeđe niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebice u djece) (za informacije o sustavnim učincima inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata vidjeti podnaslov „Pedijatrijska populacija” u nastavku). **Stoga je važno redovito nadzirati stanje bolesnika i smanjiti dozu inhalacijskog kortikosteroida na najnižu moguću dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola astme.**

Produljeno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do adrenalne supresije i akutne adrenalne krize. Opisani su i vrlo rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama između 500 mikrograma i manje od 1000 mikrograma. Situacije koje potencijalno mogu aktivirati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, infekciju ili bilo koje naglo smanjenje doze lijeka. Simptomi koji na to ukazuju obično su nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjeno stanje svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Primjenu dodatnih sustavnih kortikosteroida potrebno je razmotriti tijekom razdoblja stresa ili kod elektivnih kirurških zahvata.

Sustavna apsorpcija salmeterola i flutikazonpropionata najvećim se dijelom odvija kroz pluća. Upotreba komorice za udisanje s inhalatorom s odmjernim dozama može povećati isporuku djelatne tvari u pluća, no treba napomenuti da to potencijalno može dovesti do povećanja rizika od sustavnih nuspojava.

Terapija inhalacijskim flutikazonpropionatom trebala bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici koji prijeđu s liječenja oralnim steroidima i dalje mogu biti izloženi riziku od smanjene adrenalne rezerve dulje vrijeme. Stoga te bolesnike treba osobito pažljivo liječiti te redovito kontrolirati adrenokortikalnu funkciju. Bolesnici koji su prije dobivali visoke doze kortikosteroida za hitno ublažavanje simptoma također mogu biti izloženi riziku. U hitnim i elektivnim situacijama koje će vjerojatno uzrokovati stres uvijek je potrebno imati na umu ovu mogućnost rezidualnog oštećenja te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Procjena liječnika specijalista u pogledu težine oštećenja nadbubrežne žlijezde može biti potrebna prije elektivnih postupaka.

Ritonavir može značajno povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sustavnih nuspojava kortikosteroida. Također postoji povećan rizik od sustavnih nuspojava kada se flutikazonpropionat primjenjuje u kombinaciji s drugim snažnim inhibitorima enzima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

U trogodišnjem ispitivanju u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) koji su primali salmeterol i flutikazonpropionat u kombinaciji fiksne doze primijenjene putem praška inhalata salmeterola/flutikazona (Diskus/Accuhaler) u usporedbi s placebom, češće su prijavljene infekcije donjih dišnih putova (posebice pneumonija i bronhitis) (vidjeti dio 4.8). U trogodišnjem ispitivanju KOPB-a, stariji bolesnici, bolesnici s nižim indeksom tjelesne mase ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) i bolesnici s vrlo teškim stupnjem bolesti ( $\text{FEV1} < 30 \% \text{ predviđenog}$ ) bili su izloženi najvećem riziku od upale pluća neovisno o liječenju. Liječnici bi trebali pažljivo pratiti mogući razvoj upale pluća i ostalih infekcija donjih dišnih putova u bolesnika s KOPB-om, s obzirom da se često događa da se klinička obilježja takvih infekcija i pogoršanja preklapaju. Ako se u bolesnika s teškim KOPB-om razvije upala pluća, potrebno je ponovno razmotriti nastavak liječenja salmeterolom/flutikazonom. Sigurnost i djelotvornost salmeterola/flutikazona u bolesnika s KOPB-om nisu utvrđene, stoga salmeterol/flutikazon nije indiciran za liječenje bolesnika s KOPB-om.

Istodobna primjena sustavnog ketokonazola značajno povećava sustavnu izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja pojavnosti sustavnih učinaka (tj. produljenja QTc intervala i palpitacija). Stoga je potrebno izbjegavati istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim snažnim inhibitorima enzima CYP3A4, osim ako korist ne nadilazi potencijalno povećan rizik od sustavnih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

#### Poremećaji vida

Pri sustavnoj i lokalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioritinopatija (CSCR), a koje su prijavljene nakon sustavne i lokalne primjene kortikosteroida.

#### Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma dnevno) mogu biti izloženi posebnom riziku. Može doći do sustavnih nuspojava, posebice kada se visoke doze propisuju dulje vrijeme. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu i usporavanje rasta u djece i adolescenata te rjeđe niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti upućivanje djeteta ili adolescenta specijalistu za pedijatrijske respiratorne bolesti.

Preporučuje se redovito praćenje visine djece u kojih se inhalacijski kortikosteroidi primjenjuju dulje vrijeme. **Doza inhalacijskog kortikosteroida treba se smanjiti na najnižu moguću dozu kojom se održava učinkovita kontrola astme.**

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinak salmeterola. Potrebno je izbjegavati primjenu neselektivnih i selektivnih  $\beta$ -blokatora u bolesnika s astmom, osim u slučajevima kada postoje uvjerljivi razlozi za njihovu primjenu. Liječenje  $\beta_2$  agonistima može uzrokovati potencijalno ozbiljnu hipokalijemiju. Osobit oprez preporučuje se kod akutne teške astme jer ovaj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroidima i diureticima.

Istodobna primjena ostalih lijekova koji sadrže  $\beta$ -adrenergičke receptore može imati potencijalno dodatan učinak.

### Flutikazonpropionat

U normalnim se okolnostima nakon inhalacijske doze postižu niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi zbog opsežnog metaboliziranja pri prvom prolasku i visokog sustavnog klirensa posredovanog enzimom CYP3A4 u crijevima i jetri. Stoga klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom nisu vjerojatne.

Ispitivanje interakcije lijekova u zdravih ispitanika s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor enzima CYP3A4) primijenjenog dva puta dnevno povećava koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što dovodi do značajnog smanjenja koncentracija kortizola u serumu. Nema informacija o ovoj interakciji s inhalacijskim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast razine flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu, osim ako korist nadilazi povećani rizik od sustavnih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca drugi nešto slabiji inhibitor enzima CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu za 150 % nakon jedne inhalacije. To je dovelo do većeg smanjenja razine kortizola u plazmi u odnosu na sami flutikazonpropionat. Također se očekuje da će istodobno liječenje drugim snažnim inhibitorima enzima CYP3A, kao što su itraconazol i lijekovi koji sadrže kobicistat, i umjerenim inhibitorima enzima CYP3A, kao što je eritromicin, povećati sustavnu izloženost flutikazonpropionatu i rizik od sustavnih nuspojava. Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu, osim ako korist nadilazi potencijalan povećani rizik od sustavnih nuspojava kortikosteroida, a u tom je slučaju potrebno nadzirati stanje bolesnika da bi se uočile sustavne pojave kortikosteroida.

### Salmeterol

#### *Snažni inhibitori enzima CYP3A4*

Istodobna primjena ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalirano dva puta dnevno) u 15 zdravih ispitanika tijekom 7 dana dovela je do značajnog povećanja izloženosti salmeterolu u plazmi ( $C_{max}$  je povećan 1,4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja pojavnosti ostalih sustavnih učinaka liječenja salmeterolom (npr. produljenja QTc intervala i palpitacija) u usporedbi s liječenjem samo salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, otkucaje srca, glukozu u krvi i razinu kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom nije povećala poluvrijeme eliminacije salmeterola niti je povećala akumulaciju salmeterola s ponavljanjem doza.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ketokonazola, osim ako koristi ne nadilaze potencijalno povećan rizik od sustavnih nuspojava liječenja salmeterolom. Vjerojatno postoji sličan rizik od interakcije s ostalim snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. itraconazolom, telitromicinom, ritonaviirom).

#### *Umjereni inhibitori enzima CYP3A4*

Istodobna primjena eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalirano dva puta dnevno) u 15 zdravih ispitanika tijekom 6 dana dovela je do malog ali ne statistički značajnog povećanja izloženosti salmeterolu ( $C_{max}$  je povećan 1,4 puta, a AUC 1,2 puta). Istodobna primjena s eritromicinom nije bila povezana ni s kakvim ozbiljnim nuspojavama.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Plodnost

Nema podataka za ljude. Međutim, u ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci salmeterola ili flutikazonpropionata na plodnost.

### Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazuje na to da salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuju malformacije ili da nemaju toksični učinak na fetus/novorodenče. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista  $\beta_2$  adrenoreceptora i glukokortikoida (vidjeti dio 5.3).

Primjenu salmeterola/flutikazonpropionata u trudnica potrebno je razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za fetus.

Trudnice je potrebno liječiti najmanjom mogućom djelotvornom dozom flutikazonpropionata koja je potrebna za održavanje odgovarajuće kontrole astme.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se salmeterol i flutikazonpropionat / njihovi metaboliti u ljudsko mlijeko.

Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora u laktaciji.

Rizik za dojenčad/novorodenčad ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti o prestanku dojenja ili o prekidu liječenja, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Salmeterol/flutikazon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Budući da Flonseno sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, može se očekivati vrsta i težina nuspojava koje su povezane sa svakim od navedenih spojeva. Nisu zabilježene dodatne nuspojave nakon istodobne primjene ovih dvaju spojeva.

Nuspojave povezane s primjenom salmeterola/flutikazonpropionata navode se u nastavku i to prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Učestalosti dobivene na temelju podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava u skupini u kojoj se primjenjivao placebo nije uzeta u obzir.

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
infekcije i infestacije	kandidijaza usta i grla upala pluća bronhitis ezofagealna kandidijaza	često često <sup>1,3</sup> često <sup>1,3</sup> rijetko
poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama: reakcije preosjetljivosti na koži angioedem (uglavnom edem u području lica i ždrijela) respiratorni simptomi (dispneja) respiratorni simptomi (bronhospazam) anafilaktičke reakcije, uključujući	manje često rijetko manje često rijetko rijetko



	anafilaktički šok	
endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, usporavanje rasta u djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko <sup>4</sup>
poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija hiperglikemija	često <sup>3</sup> manje često <sup>4</sup>
psihijatrijski poremećaji	anksioznost poremećaji spavanja promjene u ponašanju, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece) depresija, agresija (pretežito u djece)	manje često manje često rijetko  nepoznato
poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor	vrlo često <sup>1</sup> manje često
poremećaj oka	katarakta glaukom zamućen vid	manje često rijetko <sup>4</sup> nepoznato <sup>4</sup>
srčani poremećaji	palpitacije tahikardija srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) fibrilacija atrijska angina pektoris	manje često manje često rijetko  manje često manje često
poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis nadraženost grla promuklost/disfonija sinusitis paradoksalni bronhospazam	vrlo često <sup>2,3</sup> često često često <sup>1,3</sup> rijetko <sup>4</sup>
poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često <sup>1,3</sup>
poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima traumatski prijelomi artralgija mialgija	često često <sup>1,3</sup> često često

<sup>1</sup> Često prijavljeno u skupini u kojoj se primjenjivao placebo

<sup>2</sup> Vrlo često prijavljeno u skupini u kojoj se primjenjivao placebo

<sup>3</sup> Prijavljeno tijekom 3 godine u ispitivanju KOPB-a

<sup>4</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja  $\beta_2$  agonistom, poput tremora, palpitacija i glavobolje, no obično su prolaznog karaktera i smanjuju se uz redovitu primjenu terapije.

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s trenutnim porastom piskanja i nedostatkom zraka nakon primjene doze. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujući bronhodilatator i potrebno ga je odmah liječiti. Odmah je potrebno prekinuti primjenu salmeterola/flutikazona, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zbog flutikazonpropionata se u nekih bolesnika mogu pojaviti promuklost i kandidijaza usta i grla te rijetko jednjaka. Promuklost i pojava kandidijaze u ustima i grlu mogu se izbjeći ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza usta i grla može se liječiti lokalnom antimikotičkom terapijom te se primjena lijeka Flonseno može nastaviti.

#### Pedijatrijska populacija

Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju i zaostajanje u rastu u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4). U djece se također mogu pojaviti tjeskoba, poremećaji spavanja i promjene ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju salmeterolom/flutikazonom, ali su u nastavku navedeni podaci o predoziranju objema djelatnim tvarima:

Znakovi i simptomi predoziranja salmeterolom uključuju vrtoglavicu, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Ako je potrebno prekinuti terapiju salmeterolom/flutikazonom zbog predoziranja  $\beta$ -agonistom koji se nalazi u lijeku, potrebno je razmotriti odgovarajuću zamjensku terapiju steroidima. Također se može pojaviti hipokalijemija, stoga je potrebno nadzirati razine kalija u serumu. Potrebno je razmotriti i nadomještanje kalija.

**Akutno:** akutna inhalacija flutikazonpropionata u dozama većim od preporučenih može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije. Takvo stanje ne zahtijeva hitnu intervenciju jer se adrenalna funkcija oporavlja za nekoliko dana, što se može potvrditi mjerenjem koncentracije kortizola u plazmi.

**Kronično predoziranje inhalacijskim flutikazonpropionatom:** potrebno je nadzirati adrenalnu rezervu i možda će biti nužno liječenje sustavnim kortikosteroidima. Kada se stanje stabilizira, liječenje je potrebno nastaviti inhalacijskim kortikosteroidima u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4: rizik od adrenalne supresije. U slučajevima akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom liječenje salmeterolom/flutikazonom potrebno je nastaviti u odgovarajućoj dozi za kontrolu simptoma.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, adrenergički lijekovi u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, isključujući antikolinergike.

ATK oznaka: R03AK06

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Flonseno sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji imaju različite načine djelovanja. Mehanizmi djelovanja obaju djelatnih tvari objašnjeni su u nastavku.

### *Salmeterol:*

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist  $\beta_2$  adrenoreceptora koji se svojim dugim bočnim lancem veže na vanjsko mjesto receptora. Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju koja traje barem 12 sati u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih  $\beta_2$  agonista.

### *Flutikazonpropionat:*

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjenja pogoršanja astme uz manje nuspojave u odnosu na sustavno primijenjene kortikosteroide.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Suspenzija stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u kliničkim ispitivanjima astme*

U ispitivanju za postizanje optimalne kontrole astme (engl. *Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) u trajanju od dvanaest mjeseci koje je provedeno na 3416 odraslih bolesnika i adolescenata s trajnom astmom uspoređivala se sigurnost i djelotvornost suspenzije stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazonpropionat) da bi se utvrdilo mogu li se postići ciljevi liječenja astme. Doza se povećavala svakih 12 tjedana dok se nije postigla **\*\*potpuna kontrola** ili dok nije dostignuta najviša doza ispitivanog lijeka. Ispitivanje GOAL pokazalo je da je kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih suspenzijom stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u odnosu na bolesnike liječene samo inhalacijskim kortikosteroidom (IKS), a ta je kontrola postignuta pri nižoj dozi kortikosteroida. **\*Dobra kontrola** astme postignuta je brže sa suspenzijom stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Vrijeme liječenja za 50 % ispitanika za postizanje prvog tjedna pojedinačne dobre kontrole iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj suspenzijom stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u usporedbi s 37 dana u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podskupini ispitanika koji boluju od astme, a koji prethodno nisu bili liječeni steroidima, vrijeme do prvog tjedna pojedinačne **dobre kontrole** iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj suspenzijom stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom.

Ukupni rezultati ispitivanja pokazali su sljedeće:

<b>Postotak bolesnika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme u 12 mjeseci</b>				
<b>Terapija prije ispitivanja</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>DK</b>	<b>PK</b>	<b>DK</b>	<b>PK</b>
<b>Bez IKS-a</b> (samo SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Mala doza IKS-a</b> ( $\leq 500$ mikrograma beklometazon dipropionata (BDP) ili ekvivalentnog lijeka dnevno)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Srednja doza IKS-a</b> ( $> 500$ do 1000 mikrograma BDP-a ili ekvivalentnog lijeka dnevno)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Zbirni rezultati za 3 razine liječenja</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\* Dobra kontrola astme: dva dana ili manje s ocjenom simptoma većom od 1 (ocjena simptoma 1 definirana je kao „simptomi u jednom kratkom razdoblju tijekom dana”), primjena kratkodjelujućih beta-agonista (SABA) tijekom dva dana ili manje te četiri puta tjedno ili manje, 80 % ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez buđenja noću, bez pogoršanja i bez nuspojave zbog kojih se mora mijenjati terapija.

\*\* Potpuna kontrola astme: bez simptoma, bez primjene kratkodjelujućih beta-agonista (SABA), 80 % ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez buđenja noću, bez pogoršanja i bez nuspojave zbog kojih se mora mijenjati terapija.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na to da se salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/100 mikrograma dva puta dnevno može razmotriti kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom trajnom astmom u kojih se brza kontrola astme smatra nužnom (vidjeti dio 4.2).

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju na paralelnim skupinama u 318 bolesnika s trajnom astmom u dobi od  $\geq 18$  godina procjenjivala se sigurnost i podnošljivost primjene suspenzije stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona primijenjenog u dvije inhalacije dva puta dnevno (dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine suspenzije stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona tijekom najviše 14 dana dovodi do malog porasta štetnih događaja povezanih s  $\beta$ -agonistom (tremor: 1 bolesnik [1 %] u odnosu na 0; palpitacije: 6 [3 %] u odnosu na 1 [ $< 1$  %]; grčevi u mišićima: 6 [3 %] u odnosu na 1 [ $< 1$  %]) te slične pojavnosti štetnih događaja povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. oralna kandidijaza: 6 [6 %] u odnosu na 16 [8 %]; promuklost: 2 [2 %] u odnosu na 4 [2 %]) u usporedbi s jednom inhalacijom dva puta dnevno. Mali porast štetnih događaja povezanih s  $\beta$ -agonistom treba uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručenje doze suspenzije stlačenog inhalata salmeterola i flutikazona u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

## **Astma**

### Multicentrično kliničko ispitivanje salmeterola kod astme (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART*)

Multicentrično kliničko ispitivanje salmeterola kod astme (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART*) provedeno je u SAD-u u trajanju 28 tjedana i u njemu se procjenjivala salmeterola u usporedbi s placebom dodanim uobičajenoj terapiji u odraslih ispitanika i adolescenata. Iako nisu postojale značajne razlike u primarnoj mjeri ishoda kombinacije broja smrtnih slučajeva povezanih s respiratornim događajem i broja životno ugrožavajućih situacija povezanih s respiratornim događajem, ispitivanje je pokazalo značajno povećanje smrtnih slučajeva povezanih s astmom u bolesnika koji su primali salmeterol (13 smrtnih slučajeva od 13 176 bolesnika liječenih salmeterolom u odnosu na 3 smrtna slučaja od 13 179 bolesnika koji su primali placebo). Ispitivanje nije bilo osmišljeno za procjenu istodobne primjene inhalacijskog kortikosteroida te je samo 47 % ispitanika primjenjivalo inhalacijski kortikosteroid na početku ispitivanja.

### Sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na liječenje samo flutikazonpropionatom kod astme

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana za usporedbu sigurnosti i djelotvornosti kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na liječenje samo flutikazonpropionatom, jedno u odraslih ispitanika i adolescenata (ispitivanje AUSTRI), a drugo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4 do 11 godina (ispitivanje VESTRI). U oba ispitivanja uključeni ispitanici imali su umjerenu do tešku trajnu astmu te su ranije bili hospitalizirani zbog astme ili su imali pogoršanje astme u prethodnoj godini. Primarni cilj svakog ispitivanja bio je odrediti je li dodavanje dugodjelujućeg beta-agonista (LABA) terapiji inhalacijskim kortikosteroidom (IKS) (kombinacija salmeterola i flutikazonpropionata) bilo neinferiorno u odnosu na primjenu samo inhalacijskog kortikosteroida (flutikazonpropionat) u pogledu rizika od ozbiljnih događaja povezanih s astmom (hospitalizacija povezana s astmom, endotrahealna intubacija i smrt). Sekundarni cilj u pogledu djelotvornosti u tim ispitivanjima bio je procijeniti je li kombinacija IKS/LABA (salmeterol i flutikazonpropionat) bila superiorna u odnosu na monoterapiju inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazonpropionat) u pogledu teškog pogoršanja astme (koje se definira kao pogoršanje astme koje zahtijeva primjenu sustavnih kortikosteroida u trajanju od najmanje 3 dana ili hospitalizaciju bolesnika ili posjet odjelu hitne pomoći zbog astme koja zahtijeva primjenu sustavnih kortikosteroida).

Ukupno 11 679 odnosno 6208 ispitanika bilo je randomizirano i primalo je liječenje u ispitivanjima AUSTRI odnosno VESTRI. Za primarnu mjeru ishoda sigurnosti neinferiornost je postignuta u oba ispitivanja (vidjeti tablicu u nastavku).

***Ozbiljni događaji povezani s astmom u ispitivanjima AUSTRI i VESTRI u trajanju od 26 tjedana***

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol - FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol - FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Zbirna mjera ishoda (hospitalizacija povezana s astmom, endotrahealna intubacija ili smrt)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Omjer rizika za salmeterol i FP u odnosu na samo FP (CI od 95 %)	1,029 (0,638 – 1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726 – 2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija povezana s astmom	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti (CI) od 95 % za relativni rizik bila manja od 2,0, utvrđena je neinferiornost.

<sup>b</sup> Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti (CI) od 95 % za relativni rizik bila manja od 2,675, utvrđena je neinferiornost.

Za sekundarnu mjeru ishoda djelotvornosti skraćenje vremena do prvog pogoršanja astme za kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na flutikazonpropionat uočeno je u oba ispitivanja, ali je statistička značajnost postignuta samo u ispitivanju AUSTRI:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol - FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol - FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Broj ispitanika s pogoršanjem astme	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Omjer rizika za salmeterol i FP u odnosu na samo FP (CI od 95 %)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

***Pedijatrijska populacija***

U ispitivanju SAM101667 na 158 djece u dobi od 6 do 16 godina sa simptomatskom astmom, kombinacija salmeterola i flutikazonpropionata jednako je djelotvorna kao dvostruka doza flutikazonpropionata u pogledu kontrole simptoma i funkcije pluća. To ispitivanje nije bilo osmišljeno za istraživanje učinka na pogoršanja.

U randomiziranom ispitivanju u djece u dobi od 4 do 11 godina (n = 428) prašak inhalata salmeterola/flutikazonpropionata (Diskus) (50/100 mikrograma, jedna inhalacija dva puta dnevno) uspoređivao se sa suspenzijom stlačenog inhalata salmeterola/flutikazonpropionata (MDI) (25/50 mikrograma, dvije inhalacije dva puta dnevno) tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana. Prilagođena srednja promjena srednjeg jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka u odnosu na početnu vrijednost od 1. do 12. tjedna iznosila je 37,7 l/min u skupini koja je primala „prašak inhalata (Diskus)” i 38,6 l/min u skupini koja je primala MDI. Poboľšanja su također uočena u obje skupine za liječenje u pogledu primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma te dana i noći provedenih bez simptoma.

Provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 8 tjedana da bi se procijenila sigurnost i djelotvornost inhalatora s odmjernim dozama salmeterola i flutikazonpropionata (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) u odnosu na monoterapiju flutikazonpropionatom (50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) u japanskih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 4 godine) s infantilnom bronhijalnom astmom. Devedeset i devet posto (148/150) odnosno devedeset i pet posto (142/150) bolesnika randomiziranih za primanje kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata ili monoterapije flutikazonpropionatom dovršilo je dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja. Sigurnost dugoročnog liječenja inhalatorom s odmjernim dozama salmeterola i flutikazonpropionata (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) procijenila se u otvorenom razdoblju nastavka liječenja u trajanju od 16 tjedana. Devedeset i tri posto (268/288) bolesnika dovršilo je razdoblje nastavka liječenja. Ispitivanjem se nije postigla primarna mjera ishoda djelotvornosti, odnosno srednja vrijednost promjene ukupne ocjene simptoma astme u odnosu na početnu vrijednost (dvostruko slijepo razdoblje). Nije dokazana statistički značajna superiornost u korist kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na samo flutikazonpropionat (CI od 95 % [-2,47; 0,54],  $p = 0,206$ ). Nisu zabilježene očite razlike u sigurnosnom profilu između kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata i monoterapije flutikazonpropionatom (dvostruko slijepo razdoblje u trajanju od 8 tjedana); osim toga, nikakvi novi sigurnosni signali nisu utvrđeni prilikom primjene kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u otvorenom razdoblju nastavka liječenja u trajanju od 16 tjedana. Međutim, podaci o djelotvornosti i sigurnosti kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata nisu dovoljni za utvrđivanje omjera koristi i rizika kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u djece mlađe od 4 godine.

#### Primjena lijekova koji sadrže flutikazonpropionat za astmu tijekom trudnoće

Opservacijsko, retrospektivno, epidemiološko ispitivanje na skupinama provedeno je s pomoću elektroničkih zdravstvenih podataka iz Ujedinjenog Kraljevstva za procjenu rizika od velikih kongenitalnih malformacija (MCM) nakon izlaganja samo inhalacijskom flutikazonpropionatu i kombinaciji salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na inhalacijski kortikosteroid (IKS) bez flutikazonpropionata u prvom tromjesečju trudnoće. U tom se ispitivanju nije primjenjivao placebo kao usporedni lijek.

U skupini s astmom, od 5362 trudnoće u kojih su žene bile izložene IKS-u u prvom tromjesečju utvrđen je 131 dijagnosticirani MCM; 1612 njih (30 %) bilo je izloženo flutikazonpropionatu ili kombinaciji salmeterola i flutikazonpropionata, od kojih su utvrđene 42 dijagnoze MCM-a. Prilagođeni omjer izgleda za MCM-ove dijagnosticirane tijekom 1 godine iznosio je 1,1 (CI od 95 %: 0,5 – 2,3) za žene s umjerenom astmom izložene flutikazonpropionatu naspram IKS-u bez flutikazonpropionata i 1,2 (CI od 95 %: 0,7 – 2,0) za žene sa značajnom do teškom astmom. Nije zabilježena razlika u riziku od MCM-ova nakon izlaganja samo flutikazonpropionatu u odnosu na kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata u prvom tromjesečju trudnoće. Apsolutni rizik od MCM-a u svim rasponima težine astme iznosio je od 2,0 do 2,9 na 100 trudnoća izloženih flutikazonpropionatu, što je usporedivo s rezultatima ispitivanja na 15 840 trudnoća koje nisu bile izložene terapijama za astmu; rezultati su objavljeni u istraživačkoj bazi podataka za obiteljsku medicinu (2,8 događaja MCM-a na 100 trudnoća).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Kada se salmeterol i flutikazonpropionat primjenjuju istodobno putem inhalacije, farmakokinetika svake pojedine djelatne tvari slična je onoj koja je uočena nakon što su djelatne tvari primijenjene zasebno. Zbog toga se farmakokinetika svake tvari može razmatrati odvojeno.

#### *Salmeterol:*

Salmeterol djeluje lokalno u plućima, stoga razine u plazmi nisu pokazatelj terapijskih učinaka. Nadalje, podaci o farmakokinetici salmeterola ograničeni su zbog tehničkih poteškoća analize djelatne tvari u plazmi zbog njezine niske koncentracije u plazmi pri terapijskim dozama (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacije.

### *Flutikazonpropionat:*

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze inhalacijskog flutikazonpropionata u zdravih ispitanika varira između približno 5 do 11 % nominalne doze, ovisno o inhalatoru koji se upotrebljava. U bolesnika s astmom uočena je niža razina sustavne izloženosti inhalacijskom flutikazonpropionatu.

Sustavna apsorpcija većinom se odvija putem pluća te je u početku brza, a kasnije se usporava. Ostatak inhalirane doze može se progutati, ali to minimalno pridonosi sustavnoj izloženosti zbog slabe topljivosti u vodi i predsustavnog metabolizma, što dovodi do oralne raspoloživosti od manje od 1 %. S povećanjem inhalirane doze dolazi do linearnog povećanja sustavne izloženosti lijeku.

Raspodjelu flutikazonpropionata karakterizira visoki klirens iz plazme (1150 ml/min), veliki volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (otprilike 300 l) i terminalno poluvrijeme eliminacije od otprilike 8 sati.

Vežanje na bjelančevine u plazmi iznosi 91 %.

Flutikazonpropionat se vrlo brzo eliminira iz sustavnog krvotoka. Glavni je put metabolizam do inaktivnog metabolita karboksilne kiseline i to s pomoću citokroma P450 enzima CYP3A4. U stolici su pronađeni i drugi neidentificirani metaboliti.

Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5 % doze izlučuje se u mokraću, uglavnom u obliku metabolita. Najveći dio doze izlučuje se u stolicu u obliku metabolita i nepromijenjene djelatne tvari.

### *Pedijatrijska populacija*

Učinak liječenja u trajanju od 21 dana suspenzijom stlačenog inhalata salmeterola/flutikazona u dozi od 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno uz upotrebu komorice za udisanje ili bez nje) ili praškom inhalata salmeterola/flutikazona (Diskus) u dozi od 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) procijenjen je u 31 djeteta u dobi od 4 do 11 godina s blagom astmom. Sustavna izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za suspenziju stlačenog inhalata salmeterola/flutikazona uz upotrebu komorice za udisanje (107 pg h/ml [CI od 95 %: 45,7; 252,2]) i prašak inhalata salmeterola/flutikazona (Diskus) (138 pg h/ml [CI od 95 %: 69,3; 273,2]), ali niža za suspenziju stlačenog inhalata salmeterola/flutikazona (24 pg h/ml [CI od 95 %: 9,6; 60,2]). Sustavna izloženost salmeterolu bila je slična za suspenziju stlačenog inhalata salmeterola/flutikazona, suspenziju stlačenog inhalata salmeterola/flutikazona uz upotrebu komorice za udisanje i prašak inhalata salmeterola/flutikazona (Diskus) (126 pg h/ml [CI od 95 %: 70, 225], 103 pg h/ml [CI od 95 %: 54, 200], odnosno 110 pg h/ml [CI od 95 %: 55, 219]).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Jedina pitanja u pogledu sigurnosti za primjenu u ljudi koja su proizašla iz ispitivanja salmeterola i flutikazonpropionata na životinjama, prilikom čega su se ova dva lijeka primjenjivala zasebno, bili su učinci povezani s povećanim farmakološkim djelovanjem.

Ispitivanja reprodukcije u životinja pokazala su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim, rezultati tih ispitivanja na životinjama ne smatraju se relevantnima za preporučene doze u ljudi. Ispitivanja salmeterola na životinjama pokazala su embrio-fetalnu toksičnost samo pri izloženosti visokim dozama. Nakon istodobne primjene uočena je povećana pojavnost transpozicije umbilikalne arterije te nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti u štakora u kojih su primijenjene doze glukokortikoida za koje je poznato da uzrokuju abnormalnosti. Ni salmeterolksinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali nikakav potencijal genotoksičnosti.

Potisni plin bez klorofluorouglijaka, norfluran, nije pokazao nikakve toksične učinke pri vrlo visokim koncentracijama para na velikom broju životinjskih vrsta koje su mu bile izložene svakodnevno tijekom dvije godine, a te su koncentracije daleko veće od onih koje će udisati bolesnici.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Potisni plin: norfluran (HFA 134a)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Nemojte odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Nemojte izlagati temperaturama iznad 50 °C, zaštitite od izravne sunčeve svjetlosti. Nemojte probijati, bušiti ili spaljivati spremnik pod tlakom, čak ni kada je naizgled prazan.

Kao i kod većine inhalacijskih lijekova u spremnicima pod tlakom, terapijski učinak ovog lijeka može se smanjiti kada je spremnik hladan.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Suspenzija se nalazi u spremniku pod tlakom od slitine aluminijske koji je zatvoren odmjernim ventilom. Spremnici se nalaze u plastičnim aktivatorima koji sadrže nastavak za usta za raspršivanje lijeka i imaju ljubičasti poklopac za zaštitu od prašine.

Jedan spremnik pod tlakom sadrži 120 doza lijeka.

Svako pakiranje sadrži 1 inhalator.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

Tel.: + 386 1 300 42 90

Fax: + 386 1 300 42 91

email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Flonseno 25 mikrograma/50 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: HR-H-989832615

Flonseno 25 mikrograma/125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: HR-H-326006833

Flonseno 25 mikrograma/250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: HR-H-092862384



**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.06.2023.

Datum obnove odobrenja: /

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-