

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata  
Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata  
Svaka isporučena doza (preko nastavka za usta) sadrži 48 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 238 mikrograma flutikazonpropionata.

To odgovara odmjernoj dozi od 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 250 mikrograma flutikazonpropionata.

Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata  
Svaka isporučena doza (preko nastavka za usta) sadrži 48 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 476 mikrograma flutikazonpropionata.

To odgovara odmjernoj dozi od 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 500 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom  
Laktoza hidrat, 17 mg po isporučenoj dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, u odmjernom inhalatoru (Easyhaler).  
Bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Astma

Fusamix Easyhaler je indiciran za redovito liječenje astme u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina kada je potrebna primjena kombiniranog lijeka (dugodjelujući  $\beta$ 2-agonist i inhalacijski kortikosteroid):

- kod bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi inhalacijskim  $\beta$ 2-agonistima kratkog djelovanja

ili

- kod bolesnika koji su već postigli kontrolu astme kombinacijom inhalacijskih kortikosteroida i  $\beta$ 2-agonista dugog djelovanja.

-

##### Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Fusamix Easyhaler je indiciran za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om, s  $FEV_1 < 60\%$  od predviđenog (prije bronhodilatatora) i s učestalim egzacerbacijama u anamnezi koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji bronhodilatatorom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Bolesnike je potrebno uputiti da je za optimalni učinak lijek Fusamix Easyhaler potrebno uzimati svaki dan, čak i kada nemaju simptoma.

Liječnik mora redovito pratiti stanje bolesnika kako bi osiguralo da je doza Fusamix Easyhalera koju bolesnici uzimaju optimalna i da se doza mijenja samo prema liječničkom savjetu. **Dozu je potrebno titrirati na najmanju dozu kod koje se održava učinkovita kontrola simptoma.**

Za doziranja za koja se Fusamix Easyhaler ne može koristiti (npr. 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata) dostupne su druge fiksne kombinacije proizvoda koje sadržavaju ove dvije djelatne tvari.

Kad se kontrola simptoma astme postigne najmanjom jačinom ove kombinacije dva puta na dan, sljedeći korak može biti pokušaj liječenja samo inhalacijskim kortikosteroidom.

Kao alternativa, bolesnicima kojima je potrebno liječenje  $\beta_2$ -agonistom dugog djelovanja može se propisati odgovarajuća doza lijeka Fusamix Easyhaler jedanput na dan, ako će se prema mišljenju liječnika time na adekvatan način održavati kontrola astme. U slučaju doziranja jedanput na dan, bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome lijek trebaju uzeti navečer, a oni koji u anamnezi imaju pretežno dnevne simptome lijek trebaju uzeti ujutro.

Bolesnicima je potrebno propisati Fusamix Easyhaler koji sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata u odnosu na težinu bolesti. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka izvan preporučenog režima doziranja, treba propisati odgovarajuće doze  $\beta_2$ -agonista i/ili kortikosteroida.

### Preporučeno doziranje

#### Astma

##### Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata, dva puta dnevno,

ili

jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata, dva puta dnevno.

U odraslih s umjerenom trajnom astmom (definirani kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnom uporabom kratkodjelujućeg bronhodilatatora i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) kojima je neophodna brza kontrola astme, može se razmotriti kratkotrajna primjena salmeterola i flutikazonpropionata kao početna terapija održavanja. U ovim slučajevima preporučena početna doza je jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno, ta doza je dostupna u drugim fiksnim kombinacijama proizvoda koji sadrže ove dvije djelatne tvari. Kad se postigne kontrola astme, liječenje treba revidirati i razmotriti treba li bolesnika prebaciti na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Važno je redovito pratiti bolesnika tijekom promjene terapije.

Nije jasno dokazana korist u odnosu na početnu terapiju održavanja samo flutikazonpropionatom ako nedostaju jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Općenito, inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. Fusamix Easyhaler nije namjenjen početnom liječenju umjerene astme. Doza salmeterola i flutikazonpropionata 50 + 100 mikrograma nije odgovarajuća za liječenje teške astme u odraslih i djece starije od 12 godina. Preporučuje se odrediti odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije nego se primijeni bilo koja fiksna kombinacija kod bolesnika s teškom astmom.

## *Pedijatrijska populacija*

Fusamix Easyhaler se ne smije koristiti u djece mlađe od 12 godina.

## **KOPB**

### Odrasli

Jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata, dva puta dnevno.

### Posebne skupine bolesnika

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o uporabi lijeka Fusamix Easyhaler u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

### Način primjene

Za inhaliranje.

### *Uputa za ispravno korištenje Fusamix Easyhalera*

Inhalator se pokreće protokom zraka, što znači da kad bolesnik udahne kroz nastavak za usta djelatne tvari će zajedno s udahnutim zrakom ići dišnim putevima.

Napomena: Bolesnike treba uputiti

- Da pažljivo pročitaju uputu za uporabu koja je zapakirana zajedno sa svakim Fusamix Easyhalerom.
- Da trebaju držati inhalator uspravno između prstiju i palca.
- Da trebaju dobro protresti inhalator gore – dolje 3 do 5 puta prije aktivacije.
- Da pritisnu gornji dio inhalatora prije inhalacije do „klik“ zvuka.
- Da snažno i duboko udahnu kroz nastavak za usta kako bi optimalna doza bila isporučena u pluća.
- Da zadrže dah nakon inhalacije najmanje 5 sekundi.
- Da nikada ne izdišu u nastavak za usta je to može rezultirati smanjenjem isporučene doze. Ako se ovo dogodi bolesnika treba uputiti da kucne nastavkom za usta o stol ili dlan kako bi se prašak istresao, a zatim ponoviti postupak doziranja.
- Da nikada ne aktiviraju inhalator više od jednom bez da su prašak udahnuli. Ako se ovo dogodi bolesnika treba uputiti da kucne nastavkom za usta o stol ili dlan kako bi se prašak istresao, a zatim ponoviti postupak doziranja.
- Da uvijek poklopcem zatvore nastavak za usta (ako se koristi zaštitni spremnik da ga zatvore) nakon uzimanja lijeka da bi se spriječila slučajna aktivacija inhalatora (može rezultirati predoziranjem ili poddoziranjem bolesnika kod slijedećeg uzimanja).
- Da isperu usta vodom i/ili da operu zube nakon inhaliranja da se smanji rizik od nastanka gljivica u ustima i ždrijelu.
- Da se voda nikada ne koristi za čišćenje inhalatora jer je prašak osjetljiv na vlagu.
- Da zamijene Fusamix easyhaler kada brojač doza pokazuje 0, bez obzira da li se prašak još uvijek može uočiti unutar inhalatora.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1. (laktoza koja sadržava male količine proteina mlijeka).

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

##### Pogoršanje bolesti

Fusamix Easyhaler ne smije se koristiti za liječenje akutnih simptoma astme za koje su potrebni bronhodilatatori s brzim i kratkim djelovanjem. Bolesnike je potrebno savjetovati da lijek za ublažavanje akutnih napadaja astme imaju uvijek uz sebe.

Bolesnici ne smiju započeti terapiju s lijekom Fusamix Easyhalerom tijekom egzacerbacije ili značajnog pogoršanja bolesti ili tijekom akutnog pogoršanja astme.

Ozbiljne nuspojave vezane uz astmu i egzacerbacije bolesti mogu se pojaviti za vrijeme terapije lijekom Fusamix Easyhaler. Bolesnicima je potrebno reći da u tom slučaju nastave s liječenjem, ali da zatraže medicinski savjet ako su simptomi astme i dalje nekontrolirani ili se pogoršavaju nakon započinjanja terapije s lijekom Fusamix Easyhaler.

Povećana uporaba lijekova za olakšanje tegoba s disanjem (bronhodilatatori s kratkotrajnim djelovanjem) ili oslabljen odgovor na primjenu lijekova za olakšanje tegoba s disanjem upućuje na pogoršanje kontrole astme i zahtijeva liječnički pregled.

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

Kada se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti mogućnost postupnog smanjenja doze lijeka Fusamix Easyhaler. Redovita kontrola bolesnika važna je tijekom postupnog snižavanja doze lijeka. Potrebno je primjenjivati najnižu učinkovitu dozu lijeka Fusamix Easyhaler (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s KOPB-om, prilikom egzacerbacije bolesti, obično je indicirano liječenje sa sistemskim kortikosteroidima, stoga se bolesnici moraju savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se simptomi bolesti pogoršaju za vrijeme liječenja Fusamix Easyhalerom.

Liječenje lijekom Fusamix Easyhaler ne smije biti naglo prekinuto u bolesnika s astmom zbog rizika od egzacerbacije bolesti. Terapija se mora postupno smanjivati pod liječničkim nadzorom. Za bolesnike s KOPB-om prekid liječenja može biti povezan sa simptomatskom dekompenzacijom i liječnik ga mora nadzirati.

Kao i kod svih ostalih inhalacijskih lijekova koji sadržavaju kortikosteroide Fusamix Easyhaler potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili plućnom tuberkulozom u stanju mirovanja, te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, potrebno je brzo započeti odgovarajuće liječenje.

##### Kardiovaskularni učinci

Rijetko, Fusamix Easyhaler može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atrijska kao i blago prolazno sniženje kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Fusamix Easyhaler se mora oprezno primjenjivati bolesnicima s teškim kardiovaskularnim poremećajima, poremećajima srčanog ritma, dijabetes melitusom, tireotoksikozom, nereguliranom hipokalijemijom ili bolesnicima s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

##### Hiperglikemija

Vrlo rijetko je zabilježen porast razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što je potrebno uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji u anamnezi imaju dijabetes melitus.

### Pradoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam praćen naglim pojačanjem zviždanja i kratkoćom daha u plućima nakon primjene. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujuće bronhodilatatore i treba ih odmah primijeniti. U tom se slučaju, liječenje lijekom Fusamix Easyhaler mora odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju  $\beta_2$ -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje, no one su uglavnom prolazne i smanjuju se redovitom terapijom.

### Sistemske učinci kortikosteroida

Prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida mogu se pojaviti sistemske učinci, posebno ako se visoke doze koriste dulje vrijeme. Sistemske učinci nastupaju puno rjeđe nego kod liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe niz psiholoških i biheviornalnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju, naročito u djece ( za informacije o sistemskim učincima inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata vidjeti dio Pedijatrijska populacija). **Stoga je vrlo važno redovito pratiti bolesnika i smanjiti dozu inhalacijskog kortikosteroida na najnižu moguću djelotvornu dozu koja održava učinkovitu kontrolu astme.**

Dulje liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskog kortikosteroida može rezultirati adrenalnom supresijom i akutnom adrenalnom krizom. Opisani su i vrlo rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama od 500 mikrograma do manje od 1000 mikrograma. Situacije koje mogu potencijalno aktivirati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operativni zahvat, infekciju ili bilo koje naglo smanjenje doze lijeka. Postojeći simptomi su vrlo često nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata potrebno je razmotriti dodatno liječenje sustavnim kortikosteroidima.

Prednosti liječenja inhalacijskim flutikazonpropionatom su u tome što minimiziraju potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici koji prelaze s oralnih steroida mogu i dalje imati rizik od oštećenja adrenalne rezerve tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Stoga se ti bolesnici trebaju posebno pažljivo tretirati te adrenokortikalna funkcija treba biti redovito praćena. Bolesnici kojima je ranije bilo potrebno hitno liječenje visokim dozama kortikosteroida također su rizićni. Ovu mogućnost zaostalog oštećenja treba uzeti u obzir u hitnim i elektivnim situacijama koje vjerojatno uzrokuju stres te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Opseg adrenalnih oštećenja može zahtijevati savjet stručnjaka prije elektivnih zahvata.

Ritonavir može znatno povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga se treba izbjegavati istovremena uporaba, osim ako potencijalna korist za bolesnika premašuje rizik od sustavnih nuspojava kortikosteroida. Postoji i povećani rizik od sustavnih nuspojava prilikom kombiniranja flutikazon propionata s drugim snažnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5.).

### Poremećaj vida

Poremećaj vida može se javiti prilikom sistemske i topikalne primjene kortikosteroida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamagljen vid ili druge smetnje vida, treba razmotriti upućivanje bolesnika oftalmologu na procjenu mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR), koja je prijavljena nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

## Pneumonija u bolesnika s KOPB

Povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtjevala bolničko liječenje, uočeno je u bolesnika s KOPB-om koji se liječe inhalacijskim kortikosteroidima. Postoji nekoliko dokaza o povećanom riziku od upale pluća s povećanjem doze steroida, ali to nije uvjerljivo dokazano u provedenim studijama.

Ne postoji konačan klinički dokaz o razlikama u veličini rizika od upale pluća među inhalacijskim kortikosteroidima.

Liječnici bi trebali biti oprezni zbog mogućeg razvoja pneumonije u bolesnika s KOPB-om, jer se klinički simptomi takvih infekcija preklapaju se s simptomima pogoršanja KOPB-a.

Čimbenici rizika za upalu pluća u bolesnika s KOPB uključuju pušenje, stariju dob, indeks niske tjelesne mase (BMI) i tešku KOPB.

## Interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (tj. produljenja QTc intervala i palpitacija). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim jakim CYP3A4 inhibitorima, osim ako klinička korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

## Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti <16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma dnevno) mogu biti pod osobito velikim rizikom. Mogu se javiti sustavni učinci, osobito pri visokim dozama propisanim kroz duže vremensko razdoblje. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, akutnu nadbubrežnu krizu i usporavanje rasta kod djece i adolescenata, a rjeđe, niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Treba razmotriti upućivanje djeteta ili adolescenta pedijatru, specijaliziranom za probleme dišnih puteva.

Preporučuje se da se visina djeteta koje se dugotrajno liječi inhalacijskim kortikosteroidom redovito prati. **Doza inhalacijskog kortikosteroida treba biti smanjena na najnižu dozu kod koje se održava učinkovita kontrola astme.**

## Pomoćne tvari

Fusamix Easyhaler kao pomoćnu tvar sadrži laktozu do 17,1 mg/ doza. Ova količina obično ne uzrokuje probleme kod osoba koje ne podnose laktozu. Laktoza sadrži male količine bjelačevina mlijeka, što može uzrokovati alergijske reakcije.

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

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

Istodobno uzimanje ostalih lijekova koji sadrže  $\beta$ -adrenerge može imati potencijalno aditivni učinak.

## **Flutikazonpropionat**

U normalnim okolnostima se nakon inhalacijske primjene postižu niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi, zbog opsežnog metaboliziranja pri prvom prolasku i visokog sistemskog klirensa posredovanog citokromom CYP3A4 u crijevima i jetri. Stoga su malo vjerojatne klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom.

Ispitivanje interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor CYP 3A4) uzetog dva puta na dan povećava koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, rezultirajući značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast njegovih vrijednosti u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Chusingovog sindroma i supresije nadbubrežne žlijezde. Ove kombinacije treba izbjegavati osim ako njihova korist nije veća od povećanog rizika od sistemskih glukokortikoidnih nuspojava.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, nešto slabiji inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu nakon pojedinačne inhalacije za 150%. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Istodobna primjena s drugim snažnim inhibitorima CYP3A, poput itrakonazola i lijekova koji sadrže kobicistat, te umjerenim inhibitorima CYP3A, kao što je eritromicin, također povećava sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i rizik od sistemskih nuspojava. Ove kombinacije treba izbjegavati osim ako njihova korist nije veća od potencijalnog rizika sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u takvim slučajevima bolesnike treba nadzirati zbog sistemskih nuspojava kortikosteroida.

## **Salmeterol**

### *Snažni inhibitori CYP3A4*

Istodobno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu u plazmi ( $C_{max}$  je povećan 1,4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka pri liječenju salmeterolom (npr. produljenja QTc intervala i palpitacija) u usporedbi s pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, srčani ritam, glukozu u krvi i razinu kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom nije povećala poluvrijeme eliminacije salmeterola niti se povećala akumulaciju salmeterola kod ponovljenih doza.

Istodobno uzimanje s ketokonazolom mora se izbjegavati, osim ukoliko njegova korist nije veća od potencijalno većeg rizika od sistemskih nuspojava pri liječenju salmeterolom. Izgledno je da postoji i sličan rizik od interakcije s ostalim snažnim CYP3A4 inhibitorima (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavinom).

### *Umjereni inhibitori CYP3A4*

Istodobno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 6 dana rezultiralo je malim, ali ne statistički značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu ( $C_{max}$  je povećan 1,4 puta, a AUC 1,2 puta). Istodobno uzimanje s eritromicinom nije povezano s niti jednom ozbiljnom nuspojavom.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Velik broj podataka obiven na trudnicama (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazuju da salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuju malformacije ili da nemaju toksični učinak na fetus/novorodjenče. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista  $\beta_2$ -adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjenu lijeka Fusamix Easyhaler u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za plod.

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

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se salmeterol, flutikazonpropionat i njihovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat i njihovi metaboliti, izlučuju u mlijeko ženki štakora.

Rizik za dojenje novorođenčad / dojenčad se ne može isključiti. Potrebno je odlučiti o prestanku dojenja ili o prekidu liječenja lijekom Fusamix Easyhaler uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

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

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

Fusamix Easyhaler ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Budući da Fusamix Easyhaler sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, vrsta i težina nuspojava može biti povezana sa svakom od navedenih tvari. Nisu zabilježene dodatne nuspojave zbog njihove istodobne primjene.

Nuspojave povezane sa salmeterolom i flutikazonpropionatom navedene su u daljnjem tekstu i raspodijeljene prema organskim sustavima i učestalosti pojava. Učestalost pojava je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i ždrijela	često
	pneumonija u bolesnika s KOPB	često <sup>1,3,5</sup>
	bronhitis	često <sup>1,3</sup>



	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:  kožne reakcije preosjetljivosti  angioedem (uglavnom edem u području lica i orofaringealni edem)  respiratorni simptomi (dispneja)  respiratorni simptomi (bronhospazam)  anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	manje često  rijetko  manje često  rijetko  rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, 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
Poremećaji oka	katarakta  glaukom  zamagljen vid (vidi dio 4.4)	manje često  rijetko <sup>4</sup>  nepoznato
Srčani poremećaji	palpitacije  tahikardija  srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)  fibrilacija atriya	manje često  manje često  rijetko  manje često

	angina pectoris	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis iritacija 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 traumatske frakture artralgija mijalgija	često često <sup>1,3</sup> često često

<sup>1</sup> Često prijavljena u skupini bolesnika na placebo

<sup>2</sup> Vrlo često prijavljena u skupini bolesnika na placebo

<sup>3</sup> Prijavljena tijekom 3 godine u KOPB ispitivanju

<sup>4</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>5</sup> Vidjeti dio 5.1

### Opis odabranih nuspojava

Farmakološke nuspojave  $\beta$ 2-agonista poput tremora, palpitacija i glavobolje su zabilježene, ali su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovitom primjenom lijeka.

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim pojačanjem zviždanja i kratkoćom daha nakon primjene doze. Paradoksalni bronhospazam odgovara na bronhodilatator kratkog djelovanja i treba ga odmah primijeniti. Odmah treba prekinuti uzimanje lijeka Fusamix Easyhaler, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Flutikazonpropionat u nekih bolesnika može izazvati promuklost i kandidijaza usta i ždrijela te u nekih bolesnika i jednjaka. Promuklost i incidencija kandidijaze mogu se smanjiti ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon uporabe lijeka. Simptomatska kandidijaza usta i grla može se liječiti topikalnom antimikotičkom terapijom, i nastaviti liječenje lijekom Fusamix Easyhaler.

### Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju i sporiji rast djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4). Kod djece se također mogu pojaviti tjeskoba, poremećaji spavanja i poremećaji 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 traži se 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 lijekom Fusamix Easyhaler, ali dostupni podaci o predoziranju za obje djelatne tvari navedeni su dalje u tekstu.

Znakovi i simptomi predoziranja salmeterolom uključuju omaglicu, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Ako se bolesniku mora ukinuti terapija lijekom Fusamix Easyhaler zbog predoziranja komponentom lijeka  $\beta$ -agonista, treba razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Također, može se pojaviti hipokalijemija, stoga treba kontrolirati razinu kalija u serumu. Potrebno je razmisliti i o nadomještanju 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 inhaliranim flutikazonpropionatom:** možda će biti potrebno kontrolirati adrenalnu rezervu i liječenje sistemskim kortikosteroidima. Kada se stanje stabilizira, liječenje treba nastaviti inhalacijskim kortikosteroidima u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4 o riziku od adrenalne supresije.

U slučaju akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, liječenje lijekom Fusamix Easyhaler može se ipak nastaviti u odgovarajućoj dozi koja kontrolira simptome bolesti.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivne bolesti dišnih puteva; adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima bez antikolinergika.

ATK oznaka: R03AK06

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Fusamix Easyhaler sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji imaju različite načine djelovanja. Mehanizmi djelovanja obje komponente objašnjeni su u nastavku teksta.

#### Salmeterol

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist  $\beta_2$ -adrenoreceptora koji se svojim dugim bočnim lancem veže na vanjsko mjesto  $\beta_2$ -receptoreceptora.

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 djeluje glukokortikoidno protuupalno u plućima, što rezultira smanjenjem simptoma i egzacerbacija astme, s manje nuspojava u odnosu na sistemski primijenjene kortikosteroide.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Podaci iz kliničkih ispitivanja astme

U dvanaestomjesečnom ispitivanju GOAL (engl. *Gaining Optimal Asthma Control*), provedenom na 3416 odraslih i adolescenata s perzistentnom astmom, uspoređivala se sigurnost i djelotvornost salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazonpropionat), kako 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 najveća doza ispitivanog lijeka. Ispitivanje GOAL je pokazalo da je potpunu kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih salmeterolom/flutikazonpropionatom nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i to pri manjoj dozi inhalacijskog kortikosteroida.

\**Dobra kontrola* astme postignuta je brže sa salmeterolom i flutikazonpropionatom nego u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. Vrijeme liječenja u kojem je 50% ispitanika postiglo prvi tjedan *dobre kontrole* iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj salmeterolom i flutikazonpropionatom, u usporedbi s 37 dana u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podskupini ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni steroidima vrijeme liječenja do prvog tjedna *dobre kontrole* iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj salmeterolom i flutikazonpropionatom, u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom (IKS).

Ukupni rezultati ispitivanja pokazali su:

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

\*Dobra kontrola astme: dva dana ili manje sa zbrojem simptoma većim od 1 (zbroj simptoma 1 definiran kao „simptomi u jednom kratkom periodu tijekom dana“), uporaba kratkodjelujućih bronhodilatatora tijekom dva dana ili manje i četiri puta tjedno ili manje, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

\*\* Potpuna kontrola astme: bez simptoma, bez uporabe kratkodjelujućih bronhodilatatora, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se salmeterol i flutikazonpropionat u dozi od 50/100 mikrograma dva puta dnevno može razmotriti kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom perzistentnom astmom u kojih je nužna brza kontrola astme.

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

#### KOPB kliničko ispitivanje

TORCH je bilo 3-godišnje ispitivanje za procjenu učinka liječenja sa salmeterol/flutikazonpropionatom 50/500 mikrograma dva puta na dan, salmeterolom 50 mikrograma dva puta na dan, flutikazonpropionatom (FP) 500 mikrograma dva puta na dan ili placebo na sveukupnu smrtnost u bolesnika s KOPB-om. KOPB bolesnici s početnim (prije bronhodilatatora) FEV1-om  $< 60\%$  predviđene normalne vrijednosti randomizirani su u dvostruko slijepo liječenje. Tijekom ispitivanja ispitanicima je dozvoljeno uobičajeno liječenje KOPB-a, osim drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajno primjenjivanih sustavnih kortikosteroida. Utvrđeno je preživljenje nakon 3 godine za sve ispitanike, neovisno o prekidu uzimanja ispitivanog lijeka. Primarna mjera ishoda bilo je smanjenje smrtnosti zbog svih uzroka u 3 godine za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Salmeterol/FP 50/500 N = 1533</b>
Smrtnost zbog svih uzroka u 3 godine				
Broj smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Omjer rizika u odnosu na placebo p vrijednost	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Omjer rizika Salmeterol/FP 50/500 u odnosu na pojedinačne djelatne tvari (CI) p vrijednost	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

<sup>1</sup>Neznačajne p vrijednost nakon prilagodbe za 2 interim analize primarne usporedbe učinkovitosti iz log-rank analize stratificirane po pušačkom statusu

Zabilježen je trend prema povećanom preživljavanju u ispitanika liječenih sa salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s placebom tijekom 3 godine, međutim to nije dostiglo statistički značajnu razinu  $p \leq 0,05$ .

Postotak ispitanika koji su umrli unutar 3 godine uslijed uzroka vezanih uz KOPB bio je 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7 za salmeterol/flutikazonpropionat.

Prosječan broj umjerenih do teških egzacerbacija po godini bio je značajno smanjen sa salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP-om i placebom (srednja stopa u skupini sa salmeterol/flutikazonpropionatom bila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini sa salmeterolom, 0,93 u FP skupini i 1,13 s placebom). Ovo se prenosi u smanjenje stope srednjih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) u usporedbi s placebom, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%,  $p = 0,002$ ) i 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%,  $p = 0,024$ ). Značajno smanjenje stope egzacerbacija u usporedbi s placebom postignuto je salmeterolom; 15% (95% CI: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) i FP 18% (95% CI: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem kako je izmjereno Upitnikom o disanju SGRQ (engl. *St George's Respiratory Questionnaire*) poboljšala se pri svim aktivnim liječenjima u usporedbi s placebom. Prosječno poboljšanje kroz tri godine za salmeterol/flutikazonpropionat u usporedbi s placebom bilo je -3,1 jedinice (95% CI: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), u usporedbi sa salmeterolom je bilo -2,2 jedinice ( $p < 0,001$ ) i u usporedbi s FP-om 1,2 jedinice ( $p = 0,017$ ). Klinički značajnim smatra se smanjenje od 4 jedinice.

Procijenjena vjerojatnost dobivanja pneumonije kao nuspojave kroz 3 godine bila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za salmeterol/flutikazonpropionat (omjer rizika za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Nije bilo porasta broja smrti povezanih s pneumonijom; smrti tijekom liječenja koje su bile pripisane primarno pneumoniji bile su 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP i 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti lomova kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% salmeterol/flutikazonpropionat; omjer rizika za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72,  $p < 0,248$ ).

Placebom kontrolirana klinička ispitivanja tijekom 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovna uporaba salmeterol/flutikazonpropionat 50/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju i smanjuje zaduhu te uporabu lijekova za olakšanje simptoma.

SCO40043 i SCO100250 su bila randomizirana, dvostruko slijepa, replikativna ispitivanja paralelnih grupa koja su uspoređivala učinak liječenja salmeterolom/flutikazonpropionatom u dozi od 50/250 mikrograma dva puta dnevno (doza koja nije odobrena za terapiju KOPB-a u Europskoj uniji) sa salmeterolom 50 mikrograma dva puta dnevno na godišnjoj razini s obzirom na umjerene/teške egzacerbacije u bolesnika sa KOPB-om, FEV<sub>1</sub> manjim 50% od predviđenog i egzacerbacijama u povijesti bolesti. Umjerene/teške egzacerbacije su definirane kao simptomi pogoršanja koji zahtijevaju terapiju oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju pacijenta.

Ispitivanja su imala uvodno ("run-in") razdoblje od 4 tjedna, otvorenog tipa, tijekom kojeg su svi bolesnici primili salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 da bi se standardizirala KOPB farmakoterapija i stabilizirala bolest prije randomiziranog, slijepog ispitivanja u trajanju od 52 tjedna. Bolesnici su randomizirani 1:1, tako da su jedni primali salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (total ITT n=776), a drugi salmeterol (total ITT n=778). Prije uvodnog ("run-in") razdoblja bolesnici su prestali primjenjivati terapiju KOPB lijekovima koje su do tada uzimali osim bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem. Istodobno uzimanje inhalacijskih bronhodilatatora s dugotrajnim djelovanjem ( $\beta_2$ -agonisti i antikolinergici), kombiniranih lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih  $\beta_2$ -agonista i teofilinskih preparata nije bilo dozvoljeno tijekom liječenja. Oralni kortikosteroidi i antibiotici su bili

dozvoljeni kod akutne terapije KOPB egzacerbacija uz praćenje posebnih smjernica za njihovu primjenu. Bolesnici su tijekom studije uzimali salbutamol po potrebi.

Rezultati oba ispitivanja su pokazali da je prosječan godišnji broj umjerenih i teških KOPB egzacerbacija značajno smanjen sa terapijom salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 u usporedbi s liječenjem salmeterolom (SCO40043: 1,06 odnosno 1,53 po ispitaniku po godini, stopa pojave 0,70, uz 95% CI: 0,58 do 0,83, uz  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 odnosno 1,59 po ispitaniku godišnje, stopa pojave 0,70, uz 95% CI: 0,58 do 0,83, uz  $p < 0,001$ ). Rezultati sekundarnih mjera učinkovitosti (vrijeme do pojave prve umjerene/teške egzacerbacije, godišnja stopa egzacerbacija kod kojih je bila potrebna primjena oralnih kortikosteroida, i jutarnji FEV<sub>1</sub> prije uzimanja terapije) salmeterol/flutikazonpropionata 50/250 (2 puta dnevno) bili su značajno bolji od rezultata za salmeterol. Profili nuspojava su bili slični s iznimkom više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava (kandidijaza i disfonija) kod terapije salmeterol/flutikazonpropionatom 50/250 (2 puta dnevno) u usporedbi sa salmeterolom. Štetne događaje povezane s pneumonijom prijavilo je 55 (7%) bolesnika u salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (2 puta dnevno) grupi i 25 (3%) u salmeterol grupi. Povećana incidencija prijavljene pneumonije kod salmeterol/flutikazonpropionata 50/250 (2 puta dnevno) sličnog je razmjera incidenciji prijavljenoj nakon primjene terapije salmeterol/flutikazonpropionatom 50/500 (2 puta dnevno) u TORCH studiji.

## Astma

### Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi, SMART (engl. *The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*)

Multicentrično ispitivanje salmeterola u trajanju od 28 tjedana, provedeno u SAD-u koje je procijenjivalo sigurnost salmeterola u usporedbi s placebom dodani u uobičajenu terapiju u odraslih ispitanika i adolescenata. Iako nisu postojale značajne razlike u primarnoj mjeri ishoda kombinacije broja respiratorno povezanih smrti i respiratorno povezanih životno ugrožavajućih događaja, istraživanje 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 smrtnost od 13 179 bolesnika na placebo). Ispitivanje nije bilo namijenjeno za procjenu utjecaja isodobne upotrebe inhalacijskog kortikosteroida, a samo 47% ispitanika je koristilo IKS na početku.

### Sigurnost i učinkovitost salmeterola/flutikazonpropionata u usporedbi s flutikazon propionatom u liječenju astme

Dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana provedena u svrhu usporedbe sigurnosti i djelotvornosti salmeterola i flutikazonpropionata (salmeterol-FP) u odnosu na samo flutikazonpropionat (FP), jedno u odraslih i adolescenata (AUSTRI ispitivanje), a drugo u pedijatrijskih ispitanika od 4 do 11 godina (VESTRI ispitivanje). U oba ispitivanja, uključeni ispitanici imali su umjerenu do tešku perzistentnu astmu ranije su bili hospitalizirani zbog astme ili su imali pogoršanje astme u prethodnoj godini. Primarni cilj svakog ispitivanja bio je utvrditi je li dodatak LABA u IKS terapiju (salmeterol-FP) bilo neinferiorno u odnosu na primjenu samog IKS (FP) u smislu rizika od ozbiljnih događaja povezanih s astmom (hospitalizacija povezana s astmom, endotrahealna intubacija i smrti). Sekundarni cilj učinkovitosti u tim ispitivanjima bio je procijeniti je li kombinacija IKS / LABA (salmeterol-FP) bolja od same IKS terapije (FP) u pogledu egzacerbacije teške astme (definirane kao pogoršanje astme koje zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida u trajanju od najmanje 3 dana ili hospitalizaciju bolesnika ili posjetu hitnim službama zbog astme koja zahtijeva primjenu sustavnih kortikosteroida).

Ukupno 11 679 i 6 208 ispitanika randomizirano je i tretirano u AUSTRI i VESTRI ispitivanjima. Za primarnu sigurnosnu krajnju točku, neinferiornost je postignuta u oba ispitivanja (vidi tablicu u nastavku).

Ozbiljni događaji vezani uz astmu u 26-tjednim AUSTRI i VESTRI ispitivanjima

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samo FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samo FP (n = 3 101)
Zbirna mjera ishoda ( s astmom povezana hospitalizacija, endotrahealna intubacija ili smrt)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
S astmom povezana hospitalizacija	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ako je rezultat procjene gornje vrijednosti 95% CI za relativni rizik manji od 2,0 tada je zaključena neinferiornost.

<sup>b</sup> Ako je rezultat procjene gornje vrijednosti 95% CI za relativni rizik manji od 2, 675 tada je zaključena neinferioritetnost.

Sekundarna kranja točka učinkovitosti, tj. smanjenje vremena do prve egzacerbacije astme za salmeterol-FP u odnosu na FP vidljivo je u obje studije, međutim, samo AUSTRI ispunjava statističku značajnost:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samo FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samo FP (n = 3 101)
Broj ispitanika s egzacerbacijom astme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

### Pedijatrijska populacija

Fusamix Easyhaler se ne preporučuje za uporabu kod djece mlađe od 12 godina. Sigurnost i učinkovitost Fusamix Easyhalera u ovoj mladoj populaciji nisu utvrđene.

### Liječenje astme lijekovima koji sadrže flutikazonpropionat za vrijeme trudnoće

Provedeno je opservacijsko retrospektivno epidemiološko kohortno ispitivanje korištenjem elektronskih zdravstvenih podataka u Ujedinjenom Kraljevstvu kako bi se procijenio rizik od MCM (engl. major congenital malformations) nakon izloženosti samo inhalacijskom FP, kombinaciji salmeterol-FP u odnosu na IKS bez FP u prvom tromjesečju trudnoće. U tom ispitivanju nije bio uključen placebo kao komparator.

U kohorti s astmom od 5 362 trudnoća izloženih IKS-u prvom tromjesečju 131 je identificirana s dijagnosticiranim MCM; 1 612 (30%) je bilo izloženo FP ili salmeterol-FP od kojih su identificirane



42 dijagnoze MCM. Prilagođeni omjer vjerojatnosti MCM-a dijagnosticiranih tijekom 1 godine bio je 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) za žene s umjerenom astmom izložene FP naspram IKS bez FP i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) s teškom astmom. Nije utvrđena razlika u riziku od MCM-a nakon izloženosti FP-u u odnosu na salmeterol-FP u prvom trimestru. Apsolutni rizik za MCM u svim rasponima težine astme bio je od 2,0 do 2,9 na 100 trudnoća izloženih FP-u, što je usporedivo s rezultatima iz ispitivanja na 15 840 trudnoća, koje nisu bile izložene liječenjima astme, dobivenim iz baza podataka obiteljske medicine (2,8 MCM događaja na 100 trudnoća).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika djelatnih tvari može se razmatrati odvojeno.

### Salmeterol

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Nadalje, podaci o farmakokinetici salmeterola su vrlo ograničeni zbog tehničkih poteškoća određivanja sadržaja salmeterola iz plazme uslijed njegove vrlo niske koncentracije pri terapijskim dozama (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacije.

### Flutikazonpropionat

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze inhaliranog flutikazonpropionata u zdravih osoba varira između oko 5 do 11% nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom ili KOPB-om opažena je niža razina sistemske izloženosti inhaliranom flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija zbiva se većinom preko pluća te je u početku vrlo brza, a kasnije se usporava. Ostatak inhalirane doze može se progutati, međutim minimalno pridonosi sistemske izloženosti zahvaljujući slaboj topljivosti u vodi i presistemskom metabolizmu. Zbog toga je oralna bioraspoloživost manja od 1%. Povećanjem inhalirane doze, dolazi do linearnog povećanja sistemske izloženosti lijeku.

Raspodjela flutikazonpropionata odlikuje se visokim plazma klirensom (1150 ml/min), velikim volumenom raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (otprilike 300 l) i terminalnim poluvijekom od otprilike 8 sati.

Vežanje na bjelančevine u plazmi iznosi 91%.

Flutikazonpropionat se vrlo brzo odstranjuje iz sistemske cirkulacije. Glavni put metaboliziranja flutikazonpropionata do inaktivnog karboksilnog kiselog metabolita je putem citokrom P450 enzima CYP3A4. U stolici su nađeni i drugi neidentificirani metaboliti.

Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5% doze se izluči u mokraću, uglavnom u obliku metabolita. Najveći dio doze izlučuje se u stolicu u obliku nepromijenjenog lijeka i njegovih metabolita.

### Pedijatrijska populacija

Fusamix Easyhaler se ne preporučuje za uporabu kod djece mlađe od 12 godina. Sigurnost i učinkovitost Fusamix Easyhalera u ovoj mladoj populaciji nisu utvrđene.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini podaci o sigurnosti salmeterola i flutikazonpropionata za ljude proizašli su iz ispitivanja na životinjama kada su se davali svaki posebno, a ti su učinci bili pripisani povećanom farmakološkom djelovanju.

Ispitivanja reprodukcije u životinja pokazala su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim čini se da ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za preporučene doze u ljudi. Ispitivanja na životinjama sa salmeterolom pokazala su embrio-fetalne toksične učinke samo pri izloženosti visokim dozama. Nakon istodobne primjene nađena je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije te nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti u štakora na kojima su primijenjeni glukokortikoidi u dozama za koje se zna da uzrokuju abnormalnosti.

Niti salmeterolksinafoat ni flutikazonpropionat ne pokazuju potencijal za genetsku toksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Laktoza hidrat (sadrži mliječne proteine)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvoren lijek: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja aluminijskog omota: 1 mjesec za dozu 50+250, a 2 mjeseca za dozu 50 + 500.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Zaštititi od vlage.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Višedozni inhalator s praškom sastoji se od sedam plastičnih dijelova i opruge od nehrđajućeg čelika. Plastični materijali inhalatora su: polibutilen tereftalat, polietilen niske gustoće, polikarbonat, stiren butadien, polipropilen. Inhalator se zatvara u aluminijski omot i pakira s ili bez zaštitnog spremnika (polipropilen i termoplastični elastomer) u kartonsku kutiju.

#### Pakiranja:

1, 2 ili 3 inhalatora koji sadrže 60 doza, sa ili bez zaštitnog spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finska

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

Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata:  
HR-H-684471832

Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata:  
HR-H-554692844

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

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2018.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 09.01.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09.01.2023.