

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dimenium 50 mikrograma+100 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani

Dimenium 50 mikrograma+250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani

Dimenium 50 mikrograma+500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza lijeka Dimenium sadrži

50 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata i 100, 250 ili 500 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna doza lijeka sadrži do 25 mg laktoze hidrata.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.

Blister trake s dvije odvojene djelatne tvari (prašakom flutikazonpropionata i praškom salmeterola). Blister trake su uložene u plastični spremnik inhalatora Elpenhaler na čijoj gornjoj strani se nalazi površina za pričvršćivanje blistera s lijekom i nastavak za usta. Jedna doza lijeka odnosno oba praška oslobode se istovremeno iz blistera snagom udaha pacijenta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dimenium je indiciran samo kod odraslih osoba

Astma

Dimenium je indiciran u uobičajenom liječenju astme kad je prikladna primjena kombinacije lijekova (dugodjelujućeg beta-2-agonista i inhalacijskog kortikosteroida):

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi β_2 -agonistima kratkog djelovanja kratkodjelujućim beta-2-agonistima po potrebi.

ILI

- u bolesnika koji su već postigli kontrolu astme kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i β_2 -agonista dugog djelovanja.

Napomena: Dimenium 50 mikrograma/100 mikrograma nije prikladan u bolesnika teškom astmom.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Dimenium je indiciran u simptomatskom liječenju bolesnika s KOPB-om koji imaju FEV1 < 60% od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i s učestalim egzacerbacijama u anamnezi koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji bronhodilatatorom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Put primjene: isključivo za inhaliranje.

Bolesnike treba uputiti da koriste Dimenium svaki dan za optimalni učinak se čak i onda kada nemaju simptoma.

Liječnik mora redovito procjenjivati stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu terapijsku dozu lijeka Dimenium. **Jačinu doze može mijenjati samo liječnik i potrebno ju je titrirati na najmanju djelotvornu terapijsku dozu koja simptome astme drži pod kontrolom. Kada se postigne kontrola simptoma astme najmanjom dozom lijeka Dimenium dva puta dnevno, može se pokušati liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom.** Kao alternativa, bolesnicima kojima je potreban dugodjelujući beta-2-agonist može se jednom dnevno titrirati Dimenium ako liječnik koji propisuje lijekove za održavanje kontrole bolesti smatra da je to prikladno. U slučaju doziranja jednom dnevno, u bolesnika s noćnim simptomima u anamnezi doza se mora davati noću, a u bolesnika u čijoj anamnezi prevladavaju dnevni simptomi doza se mora davati ujutro.

Bolesnicima se mora propisati jačina lijeka Dimenium koja sadrži dozu flutikazonpropionata u odnosu prema težini bolesti. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka veće od preporučene, treba propisati odgovarajuću dozu beta-2-agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze

Astma

Odrasli:

Jedna inhalacija 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno.

ILI

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.

Kratkotrajna primjena lijeka Dimenium može se smatrati početnom terapijom održavanja u odraslih s umjerenom trajnom astmom (definirani su kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnom uporabom lijekova za olakšavanje simptoma i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) u kojih je neophodna brza kontrola astme. U takvim slučajevima preporučena je početna doza od jedne inhalacije 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno. Kad se postigne kontrola astme, liječenje se mora provjeriti i mora se razmotriti može li se bolesnicima propisati samo inhalacijski kortikosteroid. Ako se terapija svede na jedan lijek, važno je redovito kontrolirati bolesnika.

Nema jasnih prednosti korištenja fiksne kombinacije u usporedbi sa primjenom samostalno inhalacijskog flutikazonpropionata kao početne terapije održavanja kad nedostaju jedan ili dva kriterija za procjenu težine bolesti. Inhalacijski kortikosteroidi uglavnom ostaju lijekovi prvog izbora za većinu bolesnika. Dimenium nije namijenjen za početno liječenje umjerene astme. Dimenium 50 mikrograma/100 mikrograma nije prikladan u odraslih s teškom astmom; preporučuje se uspostavljanje prikladnog doziranja inhalacijskim kortikosteroidom prije nego što se u bolesnika s teškom astmom upotrijebi fiksna kombinacija.

KOPB

Odrasli:

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

Posebne skupine bolesnika

Nema potrebe za prilagođavanjem doze u starijih bolesnika ili u onih s oštećenjem bubrega. Ne postoje podaci o uporabi salmeterola/flutikazon propionata u bolesnika s oštećenjem jetre.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti ne bi trebali uzimati Dimenium zato što nema podataka o primjeni ovog lijeka u tim dobnim skupinama.

4.3 Kontraindikacije

Dimenium je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću (alergijom) na bilo koju od djelatnih ili pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pogoršanje bolesti

Dimenium se ne smije koristiti za liječenje simptoma akutne astme za koje je potreban kratkodjelujući bronhodilatator s brzim nastupom djelovanja. Bolesnike treba podučiti da inhalator za kontrolu akutnih simptoma trebaju stalno imati uz sebe.

Bolesnici ne smiju započeti liječenje lijekom Dimenium tijekom egzacerbacije ili ako pokazuju znakove pogoršanja ili akutnog smanjenja kontrole astme.

Tijekom liječenja lijekom Dimenium mogu nastupiti ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije bolesti. Bolesnicima se mora savjetovati da nastave liječenje, ali i da potraže savjet liječnika ako simptomi astme i dalje nisu pod kontrolom ili ako se pogoršaju nakon početka primjene lijeka Dimenium.

Povećana potreba za uporabom kratkodjelujućih bronhodilatatora za olakšavanje simptoma ukazuje na pogoršanje bolesti i bolesnici se trebaju javiti liječniku.

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

Kada simptomi astme budu pod kontrolom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Dimenium. Prilikom smanjivanja doze lijeka važno je redovito kontrolirati bolesnika. Preporučuje se primjena najniže učinkovite doze lijeka Dimenium (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika s KOPB-om, prilikom egzacerbacije bolesti, obično je indicirano liječenje sistemskim kortikosteroidima, stoga bolesnike treba uputiti da potraže pomoć liječnika ako uz uporabu lijeka Dimenium simptomi bolesti pogoršaju.

Liječenje lijekom Dimenium ne smije se naglo prekinuti u bolesnika s astmom zbog rizika od egzacerbacije bolesti. Dozu treba postupno smanjivati pod liječničkim nadzorom. Za bolesnike s KOPB-om prekid liječenja može biti povezan s pogoršanjem simptoma bolesti i treba se odvijati pod nadzorom liječnika.

Kao i sa svim inhalacijskim lijekovima koji sadrže kortikosteroide, Dimenium se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s tuberkulozom pluća i gljivičnim, virusnim i drugim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, treba brzo započeti odgovarajuće liječenje.

Kardiovaskularni učinci

Salmeterol i flutikazonpriopionat rijetko mogu uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atrijske te blago prolazno smanjenje serumskog kalija pri visokim terapijskim dozama. Stoga se lijek Dimenium mora oprezno upotrebljavati u bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima, poremećajima srčanog ritma, diabetes melitusom, tireotoksikozom, neliječenom hipokalemijom ili u bolesnika koji su skloni niskim koncentracijama kalija u serumu.

Hiperglikemija

Postoje vrlo rijetke prijave o povećanim koncentracijama glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8.), što se mora uzeti u obzir prilikom propisivanja lijekova bolesnicima s diabetes melitusom u anamnezi.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i prilikom primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim pojačanjem piskanja i otežanim disanjem nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujuće bronhodilatatore i treba ih odmah primijeniti. U tom slučaju liječenje lijekom Dimenium se mora odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje, one, međutim, mogu biti prolazne i smanjiti se redovitom terapijom.

Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sistemske kortikosteroidne učinci

Sustavni se učinci mogu javiti s bilo kojim inhalacijskim kortikosteroidom, osobito pri visokim dozama koje su propisane tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Ti učinci nastupaju puno rjeđe nego prilikom liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidne značajke, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i rjeđe, niz psiholoških i biheviornalnih učinaka koji uključuju psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebice u djece) (vidjeti u nastavku teksta podnaslov „*Pedijatrijska populacija*“ za informacije o sistemskim učincima inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata). **Stoga je vrlo važno da se bolesnici s astmom redovito kontroliraju i smanjiti inhalacijski kortikosteroid na najnižu moguću djelotvornu dozu koja održava učinkovitu kontrolu 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 s dozama flutikazon propionata od 500 do 1000 mikrograma. Situacije koje mogu potencijalno aktivirati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operativni zahvat, infekcije ili bilo koje naglo smanjenje doze. Postojeći simptomi su vrlo često nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, suženo stanje svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata može se razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Prednosti liječenja inhalacijskim flutikazonpropionatom trebaju smanjiti potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici koji prelaze s oralnih steroida mogu i dalje imati rizik od oštećenja adrenalne rezerve tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Bolesnici kojima je ranije bilo potrebno hitno liječenje visokim dozama kortikosteroida također su rizični. Treba računati na mogućnost preostalog pogoršanja u hitnim slučajevima i elektivnim situacijama koje vjerojatno uzrokuju stres te se mora uzeti u obzir prikladno liječenje kortikosteroidima. Raspon adrenalnih oštećenja može zahtijevati savjet stručnjaka prije elektivnih zahvata.

Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima trebalo bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici u kojih se s liječenja oralnim steroidima prijeđe na liječenje inhalacijskim steroidima još su neko vrijeme pod rizikom smanjene adrenalne rezerve. Stoga, te bolesnike treba osobito pažljivo liječiti te redovito kontrolirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde.

Bolesnici koji su prije dobivali visoke doze kortikosteroida zbog određenih hitnih stanja također imaju povećan rizik od razvoja adrenalne insuficijencije. U hitnim i elektivnim situacijama koje uzrokuju stres, treba imati na umu mogućnost nastanka adrenalne insuficijencije te treba razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Težinu adrenalne insuficijencije prije elektivnih postupaka uvijek treba procijeniti liječnik specijalist.

Ritonavir može znatno povisiti koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada

potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. Postoji i povećani rizik od sustavnih nuspojava prilikom kombiniranja flutikazonpropionata s drugim snažnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5.).

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima

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

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično ≥ 1000 mikrograma dnevno) mogu biti pod posebnim rizikom od sistemskih učinaka. Sistemske nuspojave mogu se pojaviti posebice kad se visoke doze propisuju dulje vrijeme. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu te zastoj u rastu djece i adolescenata i mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Valja uzeti u obzir upućivanje djeteta ili adolescenta specijalisti za respiratorne bolesti u djece.

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja dulje vrijeme uzimaju inhalacijske kortikosteroide. **Doza inhalacijskog kortikosteroida se treba smanjiti na najnižu moguću dozu koja djelotvorno održava kontrolu astme.**

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Blokatori β adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinak salmeterola. Trebaju se izbjegavati neselektivni i selektivni beta-blokatori osim ako ne postoje snažniji razlozi za njihovu uporabu. Terapija β_2 agonistima može dovesti do potencijalno ozbiljne hipokalemije. Potreban je poseban oprez kod akutne teške astme jer bi učinak β_2 agonista mogao biti pojačan pri istodobnoj terapiji derivatima ksantina, steroida i diuretika.

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

Flutikazonpropionat

U normalnim okolnostima, nakon doziranja inhalacijom postižu se niske koncentracije flutikazon propionata u plazmi uslijed opsežnog metaboliziranja prilikom prvog prolaska kroz jetru i visokog sustavnog klirensa posredovanog citokromom CYP3A4 u crijevima i jetri. Stoga su malo vjerojatne klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom.

U ispitivanju interakcija lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom, ritonavir (visoko potentan inhibitor citokroma P450 3A4) 100 mg dva puta na dan povećao je koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što je dovelo do značajnog pada koncentracije kortizola u serumu. Nedostaju informacije o ovim interakcijama za inhalacijski flutikazonpropionat, no očekuje se značajni porast koncentracija flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Ta bi se kombinacija trebala izbjegavati osim u slučajevima kada moguća korist nadilazi rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol, nešto slabiji inhibitor CYP3A, povećao je izloženost flutikazonpropionatu (nakon pojedinačne inhalacije) za 150% . To je dovelo do većeg smanjenja kortizola u plazmi u usporedbi sa samim flutikazonpropionatom. Pri istovremenom liječenju s drugim snažnim inhibitorima CYP3A, kao što je itrakonazol i lijekovi koji sadrže kobicistat, te s umjerenim inhibitorima CYP3A kao što je eritromicin, povećati sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Salmeterol

Snažni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalacijski dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem salmeterola u plazmi (C_{max} je povećan 1,4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka terapije 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, puls, koncentracije glukoze i kalija u krvi. Istovremena uporaba s ketokonazolom nije povećala vrijeme eliminacijskog poluživota salmeterola ili nakupljanje salmeterola s ponavljanim doziranjem.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu ketokonazola, osim ako prednosti premašuju potencijalno povećanje rizika od sustavnih nuspojava liječenja salmeterolom. Vjerojatno postoji sličan rizik interakcija s drugim potentnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

Umjereni inhibitori CYP 3A4

Istodobno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhalacijski dva puta dnevno) u 15 zdravih dobrovoljaca kroz 6 dana dovela je do malog, ali ne i statistički značajnog povećanja izloženosti salmeterolu (1,4 puta C_{max} i 1,2 puta AUC). Istodobno uzimanje eritromicina nije povezano s bilo kojom ozbiljnom nuspojavom .

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Ne postoje podaci za ljude. Međutim, ispitivanja na životinjama pokazala su da salmeterol i flutikazon nemaju utjecaj na plodnost.

Trudnoća

Velik broj podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda trudnoće) ne pokazuje malformacijsku ili fetoneonatalnu toksičnost salmeterola i flutikazonpropionata. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon primjene agonista beta-2-adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3.).

Primjena lijeka Dimenium 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 i flutikazonpropionat i njihovi metaboliti u majčinom mlijeku.

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

Ne može se isključiti rizik za dojenje novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja lijekom Dimenium uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

4.8. Nuspojave

S obzirom na to da Dimenium 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 s primjenom salmeterola i flutikazonpropionata navode se u nastavku i to prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojava je definirana kao: vrlo često (>1/10), često (>1/100 i <1/10), manje često (>1/1000 i <1/100), rijetko (\geq 1/10,000 i <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 usta i grla pneumonija (u bolesnika s KOPB-om) bronhitis ezofagealna kandidijaza	često ^{1, 3, 5} često ^{1, 3} često ^{1, 3}
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama: kutane reakcije preosjetljivosti angioedem (uglavnom lica i grla), respiratorni simptomi (dispneja), respiratorni simptomi (bronhospazam), anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	manje često rijetko manje često rijetko rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, sporiji rasta u djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija hiperglikemija	često ³ manje često ⁴
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 ¹ manje često
Poremećaji oka	katarakta, glaukom	manje često ⁴ rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije tahikardija srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) fibrilacija atrijska angina pectoris	manje često manje često rijetko manje često manje često

Poremećaji disanja, torakalni i medijastinalni poremećaji	nazofaringitis nadražaj grla promuklost/disfonija sinusitis paradoksalni bronhospazam	vrlo često ^{2,3} često često često ^{1,3} rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često ^{1,3}
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima traumatske frakture artralgija mialgija	često često ^{1,3} često često

¹Prijavljene često i u skupini bolesnika koja je primala placebo

²Prijavljene vrlo često i u skupini koja je primala placebo

³Prijavljene tijekom 3 godine ispitivanja KOPB-a

⁴Vidjeti dio 4.4.

⁵Vidjeti dio 5.1.

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja beta-2-agonistima, kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, no uglavnom su prolazne i smanjuju se uz redovitu primjenu lijeka.

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i otežanog disanja nakon primjene doze. Paradoksalni bronhospazam odgovara na bronhodilatator kratkog djelovanja i treba ga odmah primijeniti. Odmah treba prekinuti uzimanje lijeka Dimenium, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zbog djelatne tvari flutikazonpropionata, u nekih se bolesnika mogu javiti promuklost i kandidijaza usta i grla i rijetko jednjaka. I promuklost i incidencija kandidijaze mogu se smanjiti ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon uporabe lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti topikalnom antimikotičkom terapijom i nastaviti liječenje lijekom Dimenium.

Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju i zaostajanje u rastu djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4).

Kod djece se također mogu pojaviti nuspojave poput tjeskobe, poremećaja spavanja i poremećaja 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja o predoziranju salmeterol/flutikazonpropionatom, međutim u nastavku su navedeni podaci o predoziranju s obje komponente.

Klinički simptomi i znakovi predoziranja salmeterolom su uključuju omaglicu, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Ako bolesniku treba prekinuti terapiju lijekom Dimenium uslijed predoziranja beta-agonistom iz lijeka, u obzir se mora uzeti davanje prikladnog zamjenskog liječenja steroidima. Također, može se pojaviti hipokalemija, stoga treba kontrolirati razinu kalija u serumu. Treba razmisliti i o nadomještanju kalija.

Akutno: inhalacija flutikazonpropionata u dozama većim od preporučenih mogu voditi do privremene supresije adrenalne funkcije. Takvo stanje ne zahtijeva hitno djelovanje jer se adrenalna funkcija oporavlja u nekoliko dana, što se može potvrditi mjerenjem koncentracije kortizola u plazmi.

Kronično predoziranje inhalacijskim flutikazonpropionatom: potrebno je kontrolirati adrenalnu rezerve, a možda će biti nužno liječenje sistemskim kortikosteroidima.. Kad se stanje stabilizira, liječenje treba nastaviti inhalacijskim kortikosteroidima u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4. o riziku adrenalne supresije.

U slučajevima i akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, liječenje lijekom Dimenium treba nastaviti s odgovarajućom dozom za kontrolu simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergicima

ATC šifra: R03AK06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Ovaj lijek sadrži salmeterol i flutikazon koji imaju različite načine djelovanja.

Mehanizmi djelovanja obje komponente objašnjeni su u nastavku teksta.

Salmeterol

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist β_2 adrenergičkih receptora s dugim postraničnim lancem koji se veže za vanjski dio receptora. Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju koja traje barem 12 sati, u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih β_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 učinkovitost i sigurnost

Klinička ispitivanja salmeterola/flutikazonpropionata u astmi

Ispitivanje u trajanju od dvanaest mjeseci (Postizanje optimalne kontrole astme, engl. GOAL, *Gaining Optimal Asthma Control*) na 3416 odraslih i adolescentnih bolesnika s trajnom astmom uspoređivalo je podnošljivost i učinkovitost salmeterol/flutikazonpropionata u odnosu na samostalan inhalacijski kortikosteroid, flutikazonpropionat kako bi se odredilo mogu li se postići ciljevi kontrole astme. Doza se povećavala svakih 12 tjedana sve dok **nije uspostavljena potpuno kontrola ili dosegnuta najveća doza ispitivanog lijeka. GOAL je pokazao da je više bolesnika liječeno salmeterol/flutikazonpropionatom postiglo kontrolu astme od bolesnika liječenih samostalnim inhalacijskim kortikosteroidom i da je ta kontrola postignuta s nižom dozom kortikosteroida.

*Dobra kontrola astme brže je postignuta sa salmeterol/flutikazonpropionatom nego u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. . Vrijeme liječenja potrebno da 50% ispitanika postigne prvi tjedan dobre kontrole (Well Controlled week) bilo je 16 dana sa salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s 37 dana za skupinu liječenu samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podskupini ispitanika s astmom koji prethodno nisu bili liječeni steroidima, vrijeme za postizanje pojedinačnog tjedna dobre kontrole bilo je 16 dana u liječenju sa salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom.

Ukupni rezultati ispitivanja su pokazali:

Postotak ispitanika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme tijekom 12 mjeseci				
Terapija prije ispitivanja	Salmeterol/flutikazonpropionat		Flutikazonpropionat	
	DK	PK	DK	PK
Bez IKS-a (samo kratkodjelujući beta-agonisti, SABA – engl. Short- Acting Beta Agonist)	78%	50%	70%	40%
Niska doza IKS-a (≤ 500 mikrograma BDP-a)	75%	44%	60%	28%

(beklometazon dipropionat) ili ekvivalentnog lijeka/dan)				
Srednja doza IKS-a (500 - 1000 mikrograma BDP-a ili ekvivalent/dan)	62%	29%	47%	16%
Ukupni rezultati za sve 3 razine liječenja	71%	41%	59%	28%

**Dobro kontrolirana astma: dva dana ili manje sa zbrojem simptoma većim od 1 (zbroj simptoma 1 definiran kao „simptomi u jednom kratkom razdoblju 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 koje zahtijevaju promjenu terapije.*

***Potpuno kontrolirana astma; bez simptoma, bez uporabe SABA, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava koje zahtijevaju promjenu terapije.*

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da se salmeterol/flutikazonpropionat 50/100 mikrograma dva puta na dan može uzeti u obzir kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom perzistentnom astmom za koje je nužna brza kontrola astme (vidjeti dio 4.2.).

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju paralelnih skupina na 318 ispitanika s perzistentnom astmom u dobi od ≥ 18 godina ocjenjivala se sigurnost i podnošljivost primjene dvije inhalacije dva puta dnevno (dvostruka doza) salmeterol/flutikazonpropionata tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručavanje inhalacija svake od jačina fiksne kombinacije salmeterola/flutikazonpropionata tijekom 14 dana dovodi do malog povećanja nuspojava vezanih uz beta-agonist (tremor; 1 bolesnik [1%] u odnosu na 0, palpitacije; 6 [3%] u odnosu na 1 [$< 1\%$], mišićni grčevi; 6 [3%] u odnosu na 1 [$< 1\%$]) te slične incidencije nuspojava povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. kandidijaza usne šupljine: 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 učestalosti nuspojava vezanih uz beta-agonist mora se uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručavanje doze salmeterol/flutikazonpropionata u odraslih bolesnika koji zahtijevaju dodatno kratkotrajno (do 14 dana) liječenje inhalacijskim kortikosteroidima.

Podaci iz kliničkih ispitivanja salmeterol/flutikazonpropionata kod KOPB-a

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. Bolesnici koji su imali KOPB 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. Određeno je preživljenje nakon 3 godine za sve ispitanike, neovisno o prekidu uzimanja ispitivanog lijeka. Primarni ishod

ispitivanja bio je smanjenje mortaliteta zbog svih uzroka u 3 godine za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
Mortalitet 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 (CIs –intervali pouzdanosti)	N/A	0.879 (0.73, 1.06)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
p vrijednost		0.180	0.525	0.052 ¹
Omjer rizika Salmeterol/FP 50/500 u odnosu na pojedinačne djelatne tvari (CIs)	N/A	0.932 (0.77, 1.13)	0.774 (0.64, 0.93)	N/A
p vrijednost		0.481	0.007	
¹ Neznačajne p vrijednost nakon prilagodbe za 2 međuanalize analize primarne usporedbe učinkovitosti iz log-rank analize stratificirane prema pušačkom statusu				

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u ispitanika liječenih sa salmeterol/flutikazonpropionatom u usporedbi s placebom kroz 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 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 u skupini koja je primala placebo). To se prevodi u smanjenje stope umjerenih 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 Uпитnikom 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 boda.

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 primjenu lijekova za kratkoročno olakšavanje simptoma.

SCO40043 i SCO100250 su bila randomizirana, dvostruko slijepa, ponavljajuća ispitivanja paralelnih skupina 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, FEV1 manjim za 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 (beta2-agonisti i antikolinergici), kombiniranih lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih beta2-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 cijelog ispitivanja uzimali salbutamol po potrebi.

Rezultati obje studije 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 FEV1 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 incidencije 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 astmi (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*, SMART) provedeno u SAD-u, u trajanju 28 tjedana koje je procijenjivalo sigurnost salmeterola u usporedbi s placebom dodanim uobičajenoj terapiji kod odraslih i adolescenata. Iako nisu postojale značajne razlike u primarnoj mjeri ishoda kombinacije broja smrtnih slučajeva zbog respiratornog događaja i broja životno ugrožavajućih respiratornih događaja, istraživanje je pokazalo značajno povećanje smrtnih slučajeva vezanih uz astmu u bolesnika koji su primali salmeterol (13 smrtnih slučajeva od 13176 bolesnika tretiranih salmeterolom u odnosu na 3 smrtna slučaja od 13179 na placebo). Ispitivanje nije bilo namijenjeno za procjenu istodobne primjene inhalacijskog kortikosteroida, a samo 47% ispitanika je primjenjivalo inhalacijski kortikosteroid na početku.

Sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterol-FP naspram FP monoterapije u astmi

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana koja bi usporedila sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterol-FP naspram samog FP, jedno u odraslih ispitanika i adolescenata (ispitivanje AUSTRI), i drugo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4-11 godina (ispitivanje VESTRI). U oba ispitivanja, uključeni bolesnici imali su umjerenu do tešku perzistentnu astmu, koji su ranije bili hospitalizirani zbog astme ili su imali egzacerbaciju astme u prethodnoj godini.

Primarni cilj svakog ispitivanja bio je odrediti je li dodavanje LABA-e IKS terapiji (salmeterol-FP) bilo neinferiorno u odnosu na primjenu samog IKS-a (FP) u pogledu rizika pojave ozbiljnih događaja povezanih s astmom (hospitalizacija zbog astme, endotrahealna intubacija i smrt).

Sekundarni cilj djelotvornosti u tim ispitivanjima bio je procijeniti je li kombinacija IKS/LABA (salmeterol-FP) bila superiorna u odnosu na monoterapiju IKS-om (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 odjelu hitne medicine zbog astme koja zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida).

Ukupno 11679 i 6208 ispitanika bilo je randomizirano i primalo terapiju u ispitivanjima AUSTRI odnosno VESTRI. Za primarnu mjeru ishoda sigurnosti lijeka, neinferiornost je postignuta u oba ispitivanja (vidjeti tablicu u nastavku).

Ozbiljni događaji povezani s astmom u 26. tjednu ispitivanja AUSTRI i VESTRI

	AUS	TRI	VES	TRI
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)

Zbirna mjera ishoda (Hospitalizacija zbog astme, 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) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija zbog astme	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

^a Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti 95% (CI) za relativni rizik bila manja od 2,0; onda je zaključena neinferiornost.

^b Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti 95% (CI) za relativni rizik bila manja od 2,675; onda je zaključena neinferiornost.

Za sekundarne mjere ishoda djelotvornosti, skraćanje vremena do prve egzacerbacije astme za salmeterol-FP naspram FP zabilježeno je u oba ispitivanja, međutim samo je u ispitivanju AUSTRI postignuta statistička značajnost:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol FP (n=5834)	FP monoterapi ja (n=5845)	Salmeterol FP (n=3107)	FP monoterapi ja (n=3101)
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

U ispitivanju SAM101667, na 158 djece u dobi od 6 do 16 godina sa simptomima astme, kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata jednako je djelotvorna kao dvostruka doza flutikazonpropionata u kontroli simptoma i plućne funkcije. To ispitivanje nije bilo dizajnirano da istražuje učinak na egzacerbacije.

U 12-tjednom ispitivanju u djece u dobi od 4 do 11 godina (n=257) liječenih salmeterol/flutikazonpropionatom 50/100 ili salmeterolom 50 mikrograma + flutikazonpropionatom 100 mikrograma (obje skupine su primale lijek dva puta dnevno); u obje liječene skupine stopa povećanja vršnog izdisajnog protoka iznosila je 14%, evidentirano je poboljšanje prema broju simptoma (symptom score) i prema potrebi za primjenom salbutamola. Nije bilo razlika u sigurnosnim parametrima između obje liječene skupine.

U 12-tjednom ispitivanju u djece od 4 do 11 godina (n=203) s perzistentnom astmom, (koja su imala simptome uz primjenu inhalacijskih kortikosteroida), randomiziranih u paralelne skupine, primarni cilj bio je praćenje sigurnosti primjene lijeka. Djeca su primala

salmeterol/flutikazonpropionat (50/100 mikrograma) ili samo flutikazonpropionat (100 mikrograma), obje terapije dva puta dnevno. Dvoje djece u skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat i 5 djece koja su primala flutikazonpropionat isključena su iz ispitivanja zbog pogoršanja astme. Nakon 12 tjedana niti u jednog djeteta u obje skupine nije zabilježeno abnormalno nisko izlučivanje kortizola tijekom 24 sata u mokraću. Nije bilo drugih razlika u sigurnosnom profilu između obje liječene skupine.

Primjena lijekova koji sadrže flutikazonpropionat za astmu tijekom trudnoće

Provedeno je opservacijsko, retrospektivno, epidemiološko ispitivanje kohorti korištenjem elektronskih zdravstvenih podataka u Ujedinjenom Kraljevstvu, za procjenu rizika velikih kongenitalnih malformacija (engl. *major congenital malformations*, MCM) nakon izlaganja samo inhaliranom flutikazonpropionatu i kombinaciji salmeterol-FP u odnosu na IKS bez flutikazonpropionata u prvom tromjesečju trudnoće. U tom ispitivanju nije bio uključen placebo kao komparator.

U kohorti s astmom od 5362 trudnoća koje su izložene IKS-u u prvom tromjesečju identificiran je 131 dijagnosticirani MCM; 1612 (30%) je bilo izloženo flutikazonpropionatu ili kombinaciji salmeterol-FP od kojih su identificirane 42 dijagnoze MCM-a.

Prilagođeni omjer izgleda za MCM-e dijagnosticirane tijekom 1 godine bio je 1,1 (95%CI: 0,5 – 2,3) za žene s umjerenom astmom izložene flutikazonpropionatu naspram IKS-u bez flutikazonpropionata i 1,2 (95%CI: 0,7 – 2,0) za žene sa značajnom do teškom astmom. Nije zabilježena razlika u riziku MCM-a nakon izlaganja samom flutikazonpropionatu naspram kombinaciji salmeterol-FP u prvom tromjesečju trudnoće. Apsolutni rizik za MCM u svim rasponima težine astme bio je od 2,0 do 2,9 na 100 flutikazonpropionatu izloženih trudnoća što je usporedivo s rezultatima ispitivanja u 15840 trudnoća, koje nisu bile izložene liječenjima astme u istraživačkoj bazi podataka obiteljske medicine (*General Practice Research Database*) (2,8 MCM događaja na 100 trudnoća).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kad se salmeterol i flutikazonpropionat primjenjuju u kombinaciji inhalacijskim putem, farmakokinetika svake od djelatnih tvari slična je onoj koja je uočena kad se lijekovi primjenjuju odvojeno. Stoga se u svrhu farmakokinetike svaka djelatna tvar može promatrati odvojeno.

Salmeterol:

Salmeterol djeluje lokalno u plućima i stoga koncentracije u plazmi nisu pokazatelji terapijskog učinka. Nadalje, postoje samo ograničeni podaci o farmakokinetici salmeterola zbog tehničkih poteškoća određivanja lijeka uslijed niskih koncentracija u plazmi pri terapijskim dozama (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacijske terapijske doze.

Flutikazonpropionat:

Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze inhalacijskog flutikazonpropionata u zdravih osob varira između 5 - 11% nominalne doze ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom ili KOPB-om uočena je niža razina sustavne izloženosti inhaliranom flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija flutikazonpropionata uglavnom se odvija kroz pluća i u početku je brza, a kasnije se usporava. Ostatak inhalirane doze može se progutati, međutim minimalno doprinosi sistemske izloženosti uslijed niske vodotopljivosti i presistemske metabolizma, koji dovode do oralne raspoloživosti manje od 1%. Sistemska izloženosti lijeku se linearno povećava s povećanjem inhalirane doze.

Raspodjela flutikazonpropionata karakterizirana je visokim klirensom plazme (1150 ml/min), velikim volumenom raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (približno 300 l) i krajnjim poluvijekom od približno 8 sati.

Vežanje na proteine plazme je 91%.

Flutikazonpropionat se vrlo brzo uklanja iz sistemske cirkulacije. Glavni je put metaboliziranja u neaktivni metabolit karboksilnu kiselinu putem enzima citokrom P450 CYP3A4. U stolici su također nađeni drugi neidentificirani metaboliti.

Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5% doze izlučuje se urinom, uglavnom u obliku metabolita. Glavnina doze izlučuje se stolicom kao metaboliti i nepromijenjeni lijek.

Pedijatrijska populacija

Analizom farmakokinetičkih podataka iz populacije, dobivenih iz 9 kontroliranih kliničkih ispitivanja, u kojima su korištene različite naprave (Diskus, inhalator s odmjerenom dozom), koja su uključivala 350 bolesnika s astmom u dobi od 4 do 77 godina (174 bolesnika u dobi od 4 do 11 godina) uočena je veća sistemska izloženost flutikazonpropionatu u liječenju sa lijekom Seretide Diskus 50/100 u usporedbi sa flutikazonpropionat Diskusom 100.

Usporedba prosječnog geometrijskog omjera [90% CI] za salmeterol/flutikazonpropionat naspram flutikazonpropionat Diskusu u populaciji djece i adolescenata/odraslih

Liječenje (testirano prema referentnom)	Populacija	AUC	C _{max}
Salmeterol/ flutikazonpropionat Diskus 50/100 flutikazonpropionat Diskus 100	Djeca (4 do 11 godina)	1,20 (1,06 – 1,37)	1,25 (1,11 – 1,41)
Salmeterol/ flutikazonpropionat Diskus 50/100 flutikazonpropionat Diskus 100	Adolescenti/ Odrasli (≥12 godina)	1,52 (1,08 – 2,13)	1,52 (1,08 – 2,16)

U djece u dobi od 4 do 11 godina s blagom astmom procjenjivan je učinak liječenja lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno sa pomagalom ili bez njega) ili lijekom salmeterol/flutikazon 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) u trajanju od 21 dana. Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična: za salmeterol/flutikazonpropionat (126 pg hr/ml (95% CI: 70, 225), salmeterol/flutikazonpropionat

s pomagalom 103 pg hr/ml (95% CI: 54, 200), i salmeterol/flutikazonpropionat 110 pg hr/mL (95% CI: 55, 219).

Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za salmeterol/flutikazonpropionat s pomagalom i salmeterol/flutikazonpropionat (107 pg hr/ml (95% CI: 45.7, 252.2)) odnosno (138 pg hr/ml (95% CI: 69.3, 273.2)), ali niža za salmeterol/flutikazonpropionat (24 pg hr/ml (95% CI: 9.6, 60.2)).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini razlozi za zabrinutost oko sigurnosti primjene u ljudi proizašli iz ispitivanja zasebno primjenjivanih salmeterola i flutikazonpropionata na životinjama, bili su učinci povezani s pretjeranim farmakološkim djelovanjima.

Ispitivanja reprodukcije u životinja pokazala su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu značajni za ljude ako se glukokortikoidi daju u preporučenim dozama. Ispitivanja na životinjama pokazala su embrio-fetalne toksične učinke pri izloženosti visokim dozama salmeterola. Nakon istodobne primjene, dokazana je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije te nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti u štakora u kojih su primijenjeni glukokortikoidi u dozama za koje se zna da uzrokuju abnormalnosti. Ni salmeterolksinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali ikakav potencijal genske toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat (koja sadrži mliječne proteine)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijske blister trake s dvije odvojene djelatne tvari (praškom flutikazonpropionata i praškom salmeterola). Blister trake su uložene u plastični spremnik inhalatora *Elpenhaler*. Jedna doza lijeka odnosno oba praška oslobode se istovremeno za vrijeme udisanja pacijenta.

50 mikrograma+100 mikrograma/doza

Svaka kartonska kutija sadrži jedan inhalator *Elpenhaler* sa 60 blister traka s dvije odvojene djelatne tvari.

50 mikrograma+250 mikrograma/doza

Svaka kartonska kutija sadrži jedan inhalator *Elpenhaler* sa 60 blister traka s dvije odvojene djelatne tvari.

50 mikrograma+500 mikrograma/doza

Svaka kartonska kutija sadrži jedan inhalator *Elpenhaler* sa 60 blister traka s dvije odvojene djelatne tvari.

60 doza po pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Da bi se osigurala ispravna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnici moraju pokazati bolesniku kako koristiti inhalator.

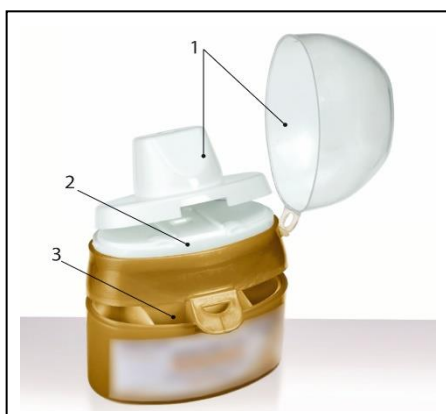
UPUTE ZA UPORABU I RUKOVANJE S Elpenhaler -om

Slijede upute za uporabu za korisnika za pravilnu inhalaciju dvije djelatne tvari pakirane odvojeno u blister traci koje se drže u **Elpenhaler** - u.

OPIS

Elpenhaler je uređaj za istovremeno udisanje dvije djelatne tvari koje su u obliku praška. Dvije djelatne tvari u obliku praška zajedno čine kombinaciju lijekova. Prašci s djelatnim tvarima su pakirani odvojeno jedan od drugoga u posebno dizajniranoj blister traci.

Blister traka sadržava jednu (1) dozu kombinacije lijekova.



Elpenhaler se sastoji od 3 dijela:

Usnik i njegov zaštitni poklopac (1).

Površina (2) na koju se stavlja blister traka.

(potporna površina).

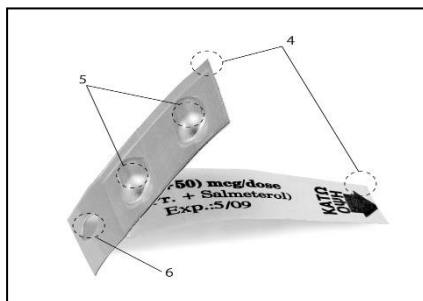
Odjeljak za čuvanje (3) u kojem se nalaze blister trake.

Tri dijela su međusobno povezana i mogu se zasebno otvoriti.



Potporna površina sadrži:

- pričvrstnu točku (2A) za namještanje blister trake.
- dvije udubine (2B) blister trake u kojima se nalaze odvojeni prašci s djelatnim tvarima.
- dvije vodilice (2C) koje čvrsto osiguravaju blister traku u ispravnom položaju na potpornoj površini.



Blister traka sadrži:

- dva sloja (4).
- dvije odvojene praškaste doze (5), jedna sadrži salmeterol, a druga flutikazonpropionat.
- rupu (6).

UPORABA Elpenhaler- a

A. Priprema uređaja



- Otvorite odjeljak za čuvanje, uzmite blister traku i ponovo zatvorite odjeljak za čuvanje.



- Potpuno uklonite zaštitni poklopac s usnika.
- Otključajte usnik i gurnite unatrag da biste otkrili potpurnu površinu.
- Primite blister traku s njezinom sjajnom površinom prema gore.
- Umetnite blister traku na pričvrсну točku potporne površine. Laganim pritiskom provjerite je li blister traka sigurno pričvršćena za pričvrсну točku.
- Dva odvojena praška u blister traci pristajati će u udubine potporne površine i vodilice će držati blister traku u ispravnom položaju.



- Zatvorite usnik i izvucite vanjski kraj blister trake. Doza je sada spremna za udisanje. Izvlačenje vanjskog kraja blister trake treba se napraviti odmah prije inhalacije.

B. Udisanje doze lijeka



- Držite uređaj dalje od usta.
- Izdahnite do kraja. Pazite da ne izdišete na usnik uređaja.
- Stavite **Elpenhaler** u usta i namjestite usne čvrsto oko usnika.
- Udahnite sporo i duboko na usta (a ne na nos) dok vam se pluća ne ispune.
 - Zadržite dah oko 5 sekundi ili koliko god možete te u istom trenutku izvadite uređaj iz usta.
 - Izdahnite i nastavite normalno disati.



- Otvorite usnik. Primijetit ćete da ste udahnuli sav prašak i da je blister traka prazna.
- Odstranite praznu blister traku, i nastavite s korakom C.

C. Čišćenje uređaja

- Nakon svake uporabe usnik i potpurnu površinu obrišite suhom tkaninom ili suhim papirnatim rupčićem. Ne koristite vodu za čišćenje uređaja.
- Zatvorite usnik i stavite zaštitni poklopac.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95, Marathonos Ave.,
GR-19009 Pikermi, Attica
Grčka

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

Dimenium 50 mikrograma+100 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:
HR-H-536223257
Dimenium 50 mikrograma+250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:
HR-H-505836307
Dimenium 50 mikrograma+500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani:
HR-H-590491088

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.06.2013./06.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz, 2018.