

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

**Saldisk 50 mikrograma+100 mikrograma, prašak inhalata, dozirani**  
**Saldisk 50 mikrograma+250 mikrograma, prašak inhalata, dozirani**  
**Saldisk 50 mikrograma+500 mikrograma, prašak inhalata, dozirani**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

**Saldisk 50 mikrograma+100 mikrograma** – jedna doza sadrži 50 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata i 100 mikrograma flutikazonpropionata.

**Saldisk 50 mikrograma+250 mikrograma** - jedna doza sadrži 50 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata i 250 mikrograma flutikazonpropionata.

**Saldisk 50 mikrograma+500 mikrograma** - jedna doza sadrži 50 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata i 500 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna doza lijeka sadrži do 13,4 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.

60 doza praška inhalata nalazi se u aluminijskoj blister traci (sa zaštitnom folijom) namotanoj u plastičnom kućištu inhalatora koji služi za primjenu lijeka. Potiskom plastičnog aktivatora iz blistera se oslobodi jedna doza lijeka.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### **Astma**

Saldisk se koristi u standardnom liječenju astme u bolesnika u kojih je indicirana kombinirana terapija beta-2 agonistima dugog djelovanja i inhalacijskim kortikosteroidima:

- u slučaju kada bolest nije dobro kontrolirana primjenom inhalacijskog kortikosteroida uz kratkodjelujući beta-2 agonist po potrebi
- u bolesnika u kojih je već postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti primjenom inhalacijskog kortikosteroida i beta-2 agonista dugog djelovanja.

Napomena: Saldisk 50 mikrograma+100 mikrograma nije prikladan za liječenje djece i odraslih koji boluju od teškog oblika astme.

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

Saldisk se koristi u simptomatskom liječenju bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) koji imaju FEV1 <60% od predviđene normalne vrijednosti (prije primjene bronhodilatatora)

uz ponavljane egzacerbacije bolesti, te značajne simptome usprkos redovitom liječenju bronhodilatatorima.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Saldisk se primjenjuje isključivo oralnom inhalacijom uz pomoć naprave za udisanje lijeka – inhalera.

### Doziranje

Bolesnike treba uputiti i upozoriti da za optimalan učinak i zadovoljavajuću kontrolu bolesti upotrebljavaju Saldisk svaki dan, prema uputama liječnika, čak i onda kada nemaju simptome bolesti.

Liječenje Saldiskom zahtijeva redovno praćenje stanja bolesnika od strane liječnika kako bi se osigurala optimalna terapijska doza lijeka i zadovoljavajuća kontrola bolesti. Prilagodbu i promjenu jačine doze lijeka provodi isključivo liječnik. Dozu lijeka je potrebno titrirati na najmanju moguću djelotvornu terapijsku dozu kojom se mogu kontrolirati simptomi bolesti. Kada se postigne kontrola simptoma bolesti s najmanjom jačinom Saldiska u režimu doziranja dva puta na dan, bolesniku se može pokušati uvesti liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Bolesnicima kojima je potrebno liječenje beta-2 agonistom dugog djelovanja može se titrirati odgovarajuća doza Saldiska u režimu doziranja jedanput dnevno, ukoliko liječnik procijeni da će se time postići zadovoljavajuća kontrola bolesti. U slučaju preporučenog režima doziranja jednom dnevno, bolesnici u kojih prevladavaju noćni simptomi lijek trebaju uzeti navečer, dok bolesnici u kojih prevladavaju dnevni simptomi lijek trebaju uzeti ujutro.

Bolesnicima treba propisati Saldisk koji sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata sukladno težini njihove bolesti. Ukoliko stanje bolesnika zahtijeva individualnu dozu lijeka izvan preporučenog režima doziranja, potrebno mu je propisati odgovarajuću dozu beta-2 agonista i/ili kortikosteroida.

### Preporučene doze:

#### **Astma**

*Odrasli i adolescenti od 12 i više godina starosti:*

- 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.

U odraslih i adolescenata s umjerenom perzistentnom astmom (bolesnici sa svakodnevnim simptomima, svakodnevnom uporabom simptomatske terapije i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) kojima je neophodna brza kontrola bolesti, može se razmotriti kratkotrajna primjena Saldiska kao početne terapije održavanja. U tom slučaju preporučuje se početna doza od jedne inhalacije od 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata u režimu doziranja dva puta dnevno. Kada se postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti potrebno je revidirati liječenje, te razmotriti treba li bolesnika prebaciti na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. U slučaju promjene terapije iznimno je važno redovno pratiti bolesnika.

Ukoliko nedostaju jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme ne postoje jasni dokazi o dobrobiti terapije u odnosu na početno liječenje održavanja samo flutikazonpropionatom. Općenito, za većinu bolesnika inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja.

Saldisk nije namijenjen za početno liječenje blage astme.

Saldisk u jačini od 50 mikrograma+100 mikrograma nije prikladan za odrasle i djecu s teškom astmom. U bolesnika s teškom astmom preporučuje se odrediti odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije primjene bilo koje fiksne kombinacije lijeka.

#### *Pedijatrijska populacija*

*Djeca od 4 i više godina starosti:*

- jedna inhalacija (50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata) dva puta dnevno,

Najveća dozvoljena doza flutikazonpropionata primijenjena putem lijeka Saldisk u djece je 100 mikrograma dva puta dnevno.

Nema dostupnih podataka o primjeni Saldiska u djece mlađe od 4 godine.

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

*Odrasli:*

- jedna inhalacija (50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata) dva puta dnevno,

#### *Posebne skupine bolesnika*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Nema dostupnih podataka o primjeni Saldiska u bolesnika s oštećenjem jetre.

#### Način primjene

*Uporaba naprave za udisanje lijeka – inhalera:*

Bolesnike treba uputiti kako ispravno koristiti inhaler (vidjeti Uputu o lijeku).

Pomagalo se otvara i priprema za primjenu povlačenjem ručice. Nastavak za usta se stavi između zubi, te čvrsto obuhvati usnama. Udahne se doza lijeka i zatvori pomagalo.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

##### Pogoršanje bolesti

Saldisk se ne smije koristiti u liječenju akutnih simptoma bolesti za koje su indicirani kratkodjelujući bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja. Važno je podučiti bolesnike da uvijek imaju uz sebe lijek za kontrolu akutnih simptoma bolesti.

Liječenje Saldiskom se ne smije započeti tijekom egzacerbacije bolesti ili ukoliko bolesnik pokazuje znakove pogoršanja ili akutnog smanjenja kontrole astme.

Tijekom liječenja mogu nastupiti ozbiljne nuspojave i egzacerbacije povezane s astmom i egzacerbacija bolesti. Ukoliko su simptomi astme nekontrolirani ili se pogoršaju nakon uvođenja

Saldiska u terapiju, bolesnike treba savjetovati da nastave s liječenjem, te da se obrate svome liječniku.

Povećana potreba za uporabom lijekova za olakšanje tegoba s disanjem (kratkodjelujućih bronhodilatatora) ili oslabljen odgovor na primjenu kratkodjelujućih bronhodilatatora upućuje na pogoršanje bolesti, te se bolesnik mora obratiti liječniku.

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

Kada se postigne odgovarajuća kontrola simptoma astme, potrebno je razmotriti postupno smanjivanje doze Saldiska. Važno je redovito pratiti bolesnike tijekom razdoblja smanjivanja doze. Treba primijeniti najmanju djelotvornu terapijsku dozu lijeka Saldisk (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika s KOPB-om u kojih se javljaju egzacerbacije obično je indicirano liječenje sistemskim kortikosteroidima, stoga bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć liječnika ako uz uporabu Saldiska dođe do pogoršanja simptoma.

Liječenje Saldiskom ne smije se naglo prekinuti u bolesnika s astmom zbog rizika od egzacerbacije bolesti. Dozu je potrebno smanjivati postupno pod liječničkim nadzorom. U bolesnika s KOPB-om prekid liječenja može biti povezan s pogoršanjem simptoma bolesti i treba se odvijati pod liječničkim nadzorom.

Saldisk kao i sve ostale inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, treba brzo započeti odgovarajuće liječenje.

#### Kardiovaskularni učinci

Saldisk u rijetkim slučajevima može uzrokovati srčane aritmije (npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atriya) kao i blago prolazno smanjenje koncentracije kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Saldisk se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim kardiovaskularnim bolestima ili poremećajima srčanog ritma, bolesnika s dijabetes mellitusom, tireotoksikozom, neliječenom hipokalemijom ili u bolesnika s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

#### Hiperglikemija

Vrlo rijetko zabilježen je porast razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što je potrebno uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju šećernu bolest.

#### Paradoksalni bronhospazam

Kao i kod primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i otežanog disanja. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujuće bronhodilatatore i treba ih odmah primijeniti. U tom slučaju primjenu Saldiska treba odmah prekinuti, te je potrebno procijeniti stanje bolesnika i po potrebi uvesti liječenje drugim lijekom.

Pri liječenju beta-agonistima zabilježene su farmakološke nuspojave poput tremora, palpitacija i glavobolje, koje mogu biti prolazne i smanjiti se redovitom terapijom.

#### Pomoćne tvari

Saldisk 50 mikrograma+100 mikrograma prašak inhalata, dozirani sadrži 13,3 mg laktoze po dozi. Ova količina u pravilu ne uzrokuje poteškoće u osoba koje ne podnose laktozu.

Saldisk 50 mikrograma+250 mikrograma prašak inhalata, dozirani sadrži 13,2 mg laktoze po dozi. Ova količina u pravilu ne uzrokuje poteškoće u osoba koje ne podnose laktozu.

Saldisk 50 mikrograma+500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani sadrži 12,9 mg laktoze po dozi. Ova količina u pravilu ne uzrokuje poteškoće u osoba koje ne podnose laktozu.

Pomoćna tvar laktoza sadrži male količine mliječnih bjelančevina, koje mogu izazvati alergijske reakcije.

#### Sistemske kortikosteroidne učinci

Prilikom primjene bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida mogu se javiti sistemske učinci, osobito ako se koristi dulje vrijeme u visokim dozama. Ti učinci nastupaju puno rjeđe nego prilikom liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sistemske učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom, te mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući 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 redovito pratiti bolesnika s astmom i smanjiti uporabu inhalacijskog kortikosteroida na najnižu moguću djelotvornu dozu koja održava učinkovitu kontrolu astme.**

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može imati za posljedicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Opisani su iznimno rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama od 500 – 1000 mikrograma. Akutnu adrenalnu krizu mogu potencirati situacije kao što su izloženost traumi, operativni zahvat, infekcija ili naglo smanjivanje doze lijeka. Upozoravajući simptomi su često neprimjetni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjeni stupanj svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata treba razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima trebalo bi smanjiti potrebu za oralnim kortikosteroidima. Bolesnici liječeni oralnim kortikosteroidom prilikom prelaska na inhalacijski mogu još neko vrijeme biti pod rizikom od 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 je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Težinu adrenalne insuficijencije prije elektivnih postupaka uvijek treba procijeniti liječnik specijalist.

Ritonavir može značajno 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 povećan rizik od sistemskih nuspojava kad se flutikazonpropionat daje u kombinaciji s drugim snažnim inhibitorima CYP 3A4 (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

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

#### *Poremećaj vida*

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioritinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma dnevno) mogu biti pod povećanim rizikom od sistemskih učinaka. Sistemske nuspojave mogu se pojaviti osobito kad se visoke doze lijeka 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 psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i 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 treba se smanjiti na najnižu moguću dozu koja djelotvorno održava kontrolu astme.**

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

Blokatori beta-adrenergičnih receptora mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak salmeterola. Treba izbjegavati primjenu i neselektivnih i selektivnih beta blokatora u bolesnika s astmom, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu. Liječenje beta-agonistima može ishoditi potencijalno ozbiljnom hipokalemijom. Osobiti oprez preporučuje se kod akutne teške astme, s obzirom da taj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroida i diuretika.

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

#### **Flutikazonpropionat**

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

Ispitivanje interakcija lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor CYP3A4) uzetih dva puta dnevno povisuje koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi i nekoliko stotina puta, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema dostupnih informacija o ovoj interakciji s inhalacijski primijenjenim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, nešto slabiji CYP3A4 inhibitor, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu (nakon pojedinačne inhalacije) za 150%. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Očekuje se da će istodobna primjena s drugim snažnim CYP3A inhibitorom, poput itrakonazola i lijekova 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 bolesnike je potrebno pratiti radi otkrivanja 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 u 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. produljenje 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, koncentraciju glukoze i kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom ne povećava poluvrijeme eliminacije salmeterola, niti povećava njegovu akumulaciju s ponavljanjem doza.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s ketokonazolom osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom.

Vjerojatno postoji i sličan rizik od interakcija s ostalim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavikom).

### Umjereni CYP3A4 inhibitori

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 sistemske izloženosti salmeterolu ( $C_{max}$  je povećan 1.4 puta, a AUC 1.2 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije povezano sa bilo kojom ozbiljnom nuspojavom.

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

### Plodnost

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

### Trudnoća

Velik broj podataka u trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuju malformacije, te da nemaju fetus/neonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista beta-2 adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjenu Saldiska 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 da li se salmeterol i flutikazonpropionat i njihovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat, te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeku štakora.

Ne može se isključiti rizik za dojenče. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, nužno je donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili privremeno ili trajno obustaviti liječenje Saldiskom.

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

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

#### **4.8 Nuspojave**

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

Nuspojave povezane s primjenom salmeterola i flutikazonpropionata navode se u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost nuspojava 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 grla	često
	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često <sup>1, 3, 5</sup>
	bronhitis	često <sup>1, 3</sup>
	ezofagealna kandidijaza	rijetko



Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama: reakcije kožne preosjetljivosti angioedem (uglavnom u području 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 rast djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko <sup>4</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija 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 zamućen vid	manje često rijetko <sup>4</sup> nepoznato <sup>4</sup>
Srčani poremećaji	palpitacije tahikardija srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) fibrilacija atrijska angina pektoris	manje često manje često rijetko manje često manje često

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis 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 bolovi u zglobovima bolovi u mišićima	često  često <sup>1,3</sup>  često  često

<sup>1</sup> Često prijavljivana i u skupini bolesnika koja je primala placebo

<sup>2</sup> Vrlo često prijavljivana i u skupini bolesnika koja je primala placebo

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

<sup>4</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>5</sup> Vidjeti dio 5.1

#### *Opis odabranih nuspojava*

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja beta-2-agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koji su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovitom primjenom 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 Saldisk, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

U nekih bolesnika može se javiti promuklost i kandidijaza usta i grla, i rijetko ezofagusa, kao posljedica djelovanja flutikazonpropionata. Pojava promuklosti i kandidijaze u ustima i grlu može se izbjeći ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon uporabe lijeka. Simptomatska kandidijaza u ustima i grlu može se liječiti topičkom antimikotičkom terapijom i nastaviti liječenje Saldiskom.

#### 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju Saldiskom, međutim navedeni su podaci o predoziranju za obje djelatne tvari.

Klinički simptomi i znakovi predoziranja salmeterolom uključuju omaglicu, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Ako bolesniku treba prekinuti terapiju Saldiskom zbog predoziranja salmeterolom (beta-agonistom), treba razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Također, može se pojaviti i hipokalemija, stoga treba kontrolirati razinu kalija u serumu. Treba razmisliti i o nadomještanju kalija.

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

**Kronično predoziranje inhalacijskim flutikazonpropionatom:** potrebno je kontrolirati adrenalnu rezervu 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 akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, liječenje Saldiskom treba nastaviti s odgovarajućom dozom za kontrolu simptoma bolesti.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: R03AK06

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

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

#### *Salmeterol*

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist beta-2-adrenoreceptora koji se svojim dugim postraničnim lancem veže na odgovarajuće mjesto beta-2-receptora.

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju koja traje barem 12 sati u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih beta-2 agonista.

#### *Flutikazonpropionat*

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama djeluje glukokortikoidno protuupalno u plućima, što rezultira smanjenjem simptoma i egzacerbacije astme, s manje nuspojava u odnosu na sistemski primjenjene kortikosteroide.

#### Klinička učinkovitost i sigurnost

##### *Podaci iz kliničkih ispitivanja*

U dvanaestomjesečnom ispitivanju *GOAL* (engl. *Gaining Optimal Asthma Control*), provedenom na 3416 odraslih i adolescenata s trajnom astmom, uspoređivala se sigurnost i djelotvornost fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na liječenje samo inhalacijskim

kortikosteroidom (flutikazonpropionatom), kako bi se utvrdilo je li moguće postići ciljeve liječenja astme. Doza se povećavala svakih 12 tjedana dok se nije postigla **\*\*potpuna kontrola**, ili dok nije dostignuta najviša doza ispitivanog lijeka. GOAL ispitivanje je pokazalo da je potpunu kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i to pri nižoj dozi inhalacijskog kortikosteroida.

\*Dobra kontrola astme postignuta je brže s fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 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 fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata, 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 astme iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata, u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom (IKS).

Ukupni rezultati ispitivanja pokazali su:

<b>Postotak bolesnika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme u 12 mjeseci</b>				
	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FI</b>	
	<b>DK</b>	<b>PK</b>	<b>DK</b>	<b>PK</b>
<b>Terapija prije ispitivanja</b>				
<b>Bez IKS</b> (samo kratkodjelujući bronhodilatatori)	78%	50%	70%	40%
<b>Mala doza IKS</b> ( $\leq 500$ mikrograma BDP ili ekvivalentnog lijeka/dan)	75%	44%	60%	28%
<b>Srednja doza IKS</b> ( $>500-1000$ mikrograma BDP 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 fiksna kombinacija salmeterola i flutikazonpropionata 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 (vidjeti dio 4.2) .

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 fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata primijenjenog u dvije inhalacije dvaput na dan

(dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata tijekom najviše dva tjedna dovodi do malog porasta nuspojava povezanih s beta-2-agonistom (tremor: 1 bolesnik [1%] naspram 0; palpitacije: 6 [3%] naspram 1 [<1%]; grčevi mišića: 6 [3%] naspram 1 [<1%]) te slične incidencije nuspojava povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. kandidijaza usne šupljine: 6 [6%] naspram 16 [8%]; promuklost: 2 [2%] naspram 4 [2%]), u usporedbi s jednom inhalacijom dvaput na dan. Mali porast nuspojava povezanih s beta-2-agonistom treba uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručenje doze fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

#### *Podaci iz kliničkih ispitivanja u KOPB-u*

Provedeno je trogodišnje ispitivanje (TORCH) koje je procjenjivalo učinak liječenja fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 50/500 mikrograma dvaput na dan, salmeterol diskusom 50 mikrograma dvaput na dan, flutikazonpropionat diskusom (FP) 500 mikrograma dvaput na dan ili placebo na mortalitet bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om koji su imali početni FEV1 <60% od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) randomizirani su u jednu od skupina. Ispitivanje je bilo dvostruko slijepo. Tijekom ispitivanja bolesnicima je bilo dozvoljeno uzimanje uobičajene terapije za KOPB, s izuzetkom drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajnih sistemskih kortikosteroida. Status preživljavanja određen je nakon 3 godine za sve bolesnike iz ispitivanja, bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati lijek..

Primarna mjera ishoda bilo je smanjenje mortaliteta bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Salmeterol 50/ flutikazonpropionat 500 N = 1533</b>
Mortalitet bilo kojeg uzroka nakon 3 godine				
Broj smrti (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Omjer rizika vs placebo (CIs) 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/flutikazonpropionat 50/500 vs drugi ispitivani lijekovi (CIs) 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>p-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe za dvije među-analize usporedbe primarnog učinka iz log-rank testa stratificiranog prema pušačkom statusu

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata u usporedbi s placeboom tijekom 3 godine, ali on nije postigao razinu statističke značajnosti  $p \leq 0,05$ .

Postotak bolesnika koji su umrli tijekom 3 godine zbog uzroka povezanih s KOPB-om iznosi 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7% za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata.

Prosječan godišnji broj umjerenih do teških egzacerbacija značajno je smanjen s fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP i placebo (prosječna stopa u skupini liječenoj fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata bila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini koja je primala FP i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To se prenosi na smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) u usporedbi s placebo, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%,  $p = 0,002$ ) i 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placebo: salmeterol za 15% (95% CI: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ), a FP za 18% (95% CI: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem, mjerena SGRQ upitnikom (engl. *St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*), poboljšala se u svim skupinama koje su primale aktivni lijek u odnosu na placebo. Prosječno poboljšanje nakon 3 godine za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na placebo iznosilo je -3,1 boda (95% CI: -4,1 to -2,1;  $p < 0,001$ ), u odnosu na salmeterol -2,2 boda ( $p < 0,001$ ), a u odnosu na FP -1,2 boda ( $p = 0,017$ ). Smanjenje od 4 boda smatra se klinički značajnim.

Procijenjena vjerojatnost da se u 3 godine pneumonija zabilježi kao nuspojava iznosi 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata (omjer rizika za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Nije bilo porasta broja smrtnih slučajeva zbog pneumonije; broj smrtnih slučajeva tijekom liječenja koji su ocijenjeni kao primarno uzrokovani pneumonijom iznosio je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP te 8 za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti fraktura kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% fiksna kombinacija salmeterola i flutikazonpropionata; omjer rizika za fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebom kontrolirana klinička ispitivanja tijekom d 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovita uporaba fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata u dozi od 50/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju te smanjuje pojavu nedostatka daha te primjenu lijekova za kratkoročno olakšavanje simptoma.

Randomizirana, dvostruko slijepa, ponavljajuća ispitivanja paralelnih grupa (SCO40043 i SCO100250) uspoređivala su učinak liječenja fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 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 s KOPB-om s predviđenim  $FEV_1 < 50\%$  i prijašnjim egzacerbacijama. Umjerene/teške egzacerbacije bile su definirane kao simptomi pogoršanja koji zahtijevaju terapiju oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju bolesnika.

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 farmakoterapija KOPB-a i stabilizirala bolest prije randomizacije u slijepo ispitivanje lijeka 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 terapiju lijekovima za KOPB koje su do tada uzimali osim bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem. Istodobno uzimanje inhalacijskih bronhodilatatora s dugotrajnim djelovanjem (beta-2 agonisti i antikolinergici), kombinacije lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih beta-2 agonista i

teofilinskih preparata nije bilo dozvoljeno tijekom liječenja. Oralni kortikosteroidi i antibiotici su bili dozvoljeni u akutnoj terapiji egzacerbacije KOPB-a s posebnim uputama za primjenu. Bolesnici su po potrebi uzimali salbutamol tijekom cijelog ispitivanja.

Rezultati oba ispitivanja pokazali su da je prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija KOPB-a značajno smanjen s terapijom fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 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  $p < 0,001$ ). Ishodi sekundarnog učinka (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) fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 50/250 (2 puta dnevno) bili su značajno bolji od salmeterola. Profili nuspojava su bili slični s iznimkom više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava (kandidijaza i disfonija) kod terapije fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 50/250 (2 puta dnevno) u usporedbi sa salmeterolom. Događaje povezane s pneumonijom prijavilo je 55 (7%) ispitanika u grupi s fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata 50/250 (2 puta dnevno) i 25 (3%) ispitanika u grupi sa salmeterolom. Povećanje incidencije prijavljene pneumonije kod primjene fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata 50/250 (2 puta dnevno) sličnog je razmjera incidenciji prijavljenoj nakon primjene terapije fiksne kombinacije salmeterola i flutikazonpropionata 50/500 (2 puta dnevno) u TORCH ispitivanju.

### **Astma**

#### **Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (eng. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART)**

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (SMART) provedeno u SAD-u, u trajanju od 28 tjedana, procjenjivalo je sigurnost salmeterola u usporedbi s placebom koji je dodan 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, ispitivanje je pokazalo značajno povećanje smrtnih slučajeva vezanih uz astmu u bolesnika koji su primali salmeterol (13 smrtnih slučajeva od 13176 bolesnika koji su primali salmeterol 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 su 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, ranije su 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 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).

	AUSTRI		VESTRI	
	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) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija zbog astme	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti 95% (CI) za relativni rizik bila manja od 2,0; onda je zaključena neinferiornost. <sup>b</sup> 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, skraćenje 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 monoterapija (n= 5845)	Salmeterol-FP (n=3107)	FP monoterapija (n=3101)
Broj ispitanika s egzacerbacijom astme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	3091 (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 + flutikazonpropionat 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 zbroju 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**

U farmakokinetičke svrhe svaka će se komponenta razmotriti zasebno.

### *Salmeterol*

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

### *Flutikazonpropionat*

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

Sistemska apsorpcija flutikazonpropionata 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 zbog slabe topljivosti u vodi i presistenskog metabolizma. Zbog toga je oralna bioraspoloživost manja od 1%. Povećanjem inhalirane doze dolazi do linearnog povećanja sistemske izloženosti lijeku.

Odstranjivanje flutikazonpropionata karakterizirano je visokim klirensom iz plazme (1150 ml/min), velikim volumenom raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (otprilike 300 l) i terminalnim poluvijekom od otprilike 8 sati.

Vežanje za proteine plazme iznosi 91%.

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

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

#### *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 s fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata Diskus 50/100 u usporedbi sa flutikazonpropionatom Diskusom 100.

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

<b>Liječenje (testirano prema referentnom)</b>	<b>Populacija</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>
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 fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat Inhaler 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno sa pomagalom ili bez njega) ili fiksnom kombinacijom salmeterol/flutikazonpropionat Diskus 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) u trajanju od 21 dana. Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična: za Inhaler (126 pg hr/ml (95% CI: 70, 225), Inhaler sa pomagalom 103 pg hr/ml (95% CI: 54, 200), i Diskus 110 pg hr/mL (95% CI: 55, 219).

Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za Inhaler s pomagalom i Diskus (107 pg hr/ml (95% CI: 45.7, 252.2)) odnosno (138 pg hr/ml (95% CI: 69.3, 273.2)), ali niža za Inhaler (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 salmeterolsinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali ikakav potencijal genske toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Laktoza hidrat.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

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

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom spremniku radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Saldisk 50 mikrograma+100 mikrograma, prašak inhalata, dozirani

Saldisk 50 mikrograma+250 mikrograma, prašak inhalata, dozirani

Saldisk 50 mikrograma+500 mikrograma, prašak inhalata, dozirani

Dostupni su u sljedećoj veličini pakiranja:

60 doza u aluminijskoj blister traci (sa zaštitnom folijom) namotanoj u plastičnom kućištu.

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

Iz inhalera se inhalacijom oslobađa prah koji ulazi izravno u pluća.

Na inhaleru se nalazi brojač na kojem se vidi broj preostalih doza.

Detaljne upute o uporabi inhalera nalaze se u uputi priloženoj uz lijek.

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

Salvus d.o.o., Toplička cesta 100, 49240 Donja Stubica

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

Saldisk 50 mikrograma+100 mikrograma, prašak inhalata, dozirani:

HR-H-304606377

Saldisk 50 mikrograma+250 mikrograma, prašak inhalata, dozirani:

HR-H-053529431

Saldisk 50 mikrograma+500 mikrograma, prašak inhalata, dozirani:

HR-H-271480718

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

Datum prvog odobrenja: 27.06.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Veljača 2020.