

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Salmeterol/flutikazon Cipla 25 mikrograma + 125 mikrograma u jednoj dozi, stlačeni inhalat, suspenzija  
Salmeterol/flutikazon Cipla 25 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki pojedinačni potisak salmeterol/flutikazonpropionat stlačenog inhalata, suspenzije sadrži:  
25 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 125 mikrograma ili 250 mikrograma flutikazonpropionata (ispuštenih iz ventila). To odgovara 21 mikrogramu salmeterola te 110 mikrograma ili 220 mikrograma flutikazonpropionata ispuštenih iz raspršivača (isporučena doza).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Spremnik sadrži bijelu homogenu suspenziju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Salmeterol/flutikazon Cipla se koristi u kroničnom liječenju astme, za koju je prikladna primjena kombiniranog lijeka (beta-2-agonist dugog djelovanja i inhalacijski kortikosteroid) kod:

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

ili

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Salmeterol/flutikazon Cipla primjenjuje se samo putem inhalacije.

Bolesnike je potrebno uputiti da u cilju optimalnog liječenja moraju koristiti Salmeterol/flutikazon Cipla svaki dan, čak i onda kada nemaju simptoma.

Liječnik treba redovito pratiti stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu dozu Salmeterol/flutikazon Cipla i da se doza mijenja samo prema liječničkom savjetu. **Dozu je potrebno titrirati na najmanju dozu kod koje se održava učinkovita kontrola simptoma. Kad se kontrola simptoma astme postigne najmanjom jačinom ove kombinacije dva puta na dan, sljedeći korak može biti pokušati liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom.** Kao alternativa, bolesnicima kojima je potrebno liječenje beta-2-agonistom dugog djelovanja može se propisati odgovarajuća doza salmeterol/flutikazonpropionata jedanput na dan, ako će se prema mišljenju liječnika time na adekvatan način održavati kontrola astme. U slučaju doziranja jedanput na dan, bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome lijek trebaju uzeti navečer, a oni koji u anamnezi imaju pretežno dnevne simptome lijek trebaju uzeti ujutro.

Bolesnicima je potrebno propisati Salmeterol/flutikazon Cipla koji sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata u odnosu prema težini bolesti.

Propisivači moraju imati na umu da je kod bolesnika s astmom, flutikazonpropionat jednako učinkovit kao i drugi inhalacijski steroidi i to u otprilike dvostruko manjoj dnevnoj dozi (u mikrogramima). Ukoliko stanje bolesnika zahtijeva dozu lijeka izvan preporučenog režima, potrebno je propisati odgovarajuću dozu beta-2-agonista i/ili kortikosteroida.

#### Preporučene doze:

##### Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 125 mikrograma flutikazonpropionata dva puta na dan,  
ili
- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata dva puta na dan.

Nije pokazana jasna korist u usporedbi s korištenjem samo inhalacijskog flutikazonpropionata u primjeni kao inicijalne terapije održavanja kad jedan ili dva kriterija težine nisu zadovoljeni. Općenito, inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. Salmeterol/flutikazon Cipla nije namijenjen za početno liječenje blage astme.

Primjena komora za lakšu primjenu pumpica uz Salmeterol/flutikazon Cipla preporučuje se u bolesnika koji imaju ili će vjerojatno imati poteškoća s usklađivanjem istodobnog potiska pumpice s udahom.

Komore poput Volumatic-a, AeroChamber-a Plus ili neke druge mogu se primijeniti (ovisno o nacionalnim smjernicama). Farmakokinetički podaci pojedinačne doze pokazali su da se sustavna izloženost

salmeterolu i flutikazonpropionatu može promijeniti kad se koriste različite komore za udisanje (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnicima je potrebno objasniti kako se pravilno koriste i održavaju inhalator i komora te redovito provjeravati njihovu tehniku kako bi se osiguralo optimalno dopremanje inhalacijskog lijeka u pluća. Bolesnici moraju nastaviti s korištenjem iste komore, budući da promjena komore može rezultirati promjenama u dozi lijeka dostavljenog u pluća (vidjeti dio 4.4.).

Nakon uvođenja ili promjene komore, uvijek mora slijediti retitracija na najnižu učinkovitu dozu lijeka.

#### Posebne grupe bolesnika

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Nema raspoloživih podataka o uporabi salmeterol/flutikazonpropionata u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

#### Uputstva za uporabu

Bolesnike je potrebno uputiti kako ispravno koristiti inhalator (vidjeti uputu o lijeku).

Tijekom inhalacije, poželjno je da bolesnik sjedi ili stoji. Inhalator je dizajniran za korištenje u vertikalnom položaju.

#### Testiranje inhalatora

Prije prve uporabe bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta laganim pritiskom na strane poklopca, dobro protresti inhalator, držati inhalator između prstiju i palca s palcem na bazi ispod nastavka za usta i ispustiti četiri potiska u zrak, kako bi se potvrdilo da ispravno radi. Inhalator treba protresti neposredno prije otpuštanja svakog potiska. Ukoliko inhalator nije korišten tjedan dana ili dulje, treba ukloniti poklopac s nastavka za usta, dobro protresti inhalator i ispustiti dva potiska u zrak.

#### Način primjene

1. Bolesnik treba skinuti poklopac s nastavka za usta, lagano pritišćući strane poklopca.
2. Bolesnik treba provjeriti unutrašnji i vanjski dio inhalatora uključujući i nastavak za usta da nema ostalih čestica.
3. Bolesnik treba dobro protresti inhalator prije uporabe, kako bi se odstranile ostatne čestice te sadržaj inhalatora ravnomjerno izmiješao.
4. Bolesnik treba držati inhalator uspravno između prstiju i palca, s palcem na bazi ispod nastavka za usta.

5. Bolesnik treba izdahnuti dokle god može, a da je ugodno, zatim postaviti nastavak za usta u usta između zuba te zatvoriti usnice oko nastavka. Bolesnika je potrebno uputiti da ne smije zagristi nastavak za usta.
6. Trenutak nakon što počne udisati kroz usta, bolesnik treba čvrsto pritisnuti gornji dio inhalatora kako bi ispustio salmeterol i flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenziju, istodobno udišući jednolično i duboko.
7. Zadržavajući dah, bolesnik treba izvaditi inhalator iz usta i maknuti prst s vrha inhalatora. Dah treba zadržati sve dok je ugodno.
8. Za uzimanje druge inhalacije, bolesnik mora držati inhalator uspravno i pričekati otprilike pola minute, a zatim ponoviti korake od 3 do 7.
9. Bolesnik treba odmah vratiti poklopac na nastavak za usta, ispravno orijentiran, čvrsto pritišćući poklopac na mjesto. Pritom nije potrebna velika snaga i čut će se „klik“.

## **VAŽNO**

Bolesnik ne smije žuriti tijekom koraka 5, 6 i 7. Važno je da bolesnik započne udisati što je sporije moguće neposredno prije primjene inhalatora. Prvih nekoliko puta bolesnici trebaju vježbati ispred ogledala. Ako bolesnik vidi "maglicu" kako izlazi iz vrha inhalatora ili postranično iz njegovih usta, mora početi ispočetka s korakom 3.

Bolesnici bi trebali isprati usta vodom i ispljunuti, i/ili očetkati zube nakon svake doze lijeka, kako bi se smanjio rizik od orofaringealne kandidijaze i promuklosti.

Bolesnici trebaju razmotriti nabavu zamjenskog inhalatora kad brojač doza pokazuje 40, a boja brojača doza se promijeni iz zelene u crvenu. Nemojte više koristiti inhalator kad brojač doza pokazuje 0, budući da potisci preostali u inhalatoru ne moraju biti dovoljni da dobijete punu dozu. Nikada nemojte pokušavati promijeniti znamenke na brojaču ili odvojiti brojač od inhalatora. Brojač se ne može ponovo podesiti (resetirati) i trajno je pričvršćen za inhalator.

## Čišćenje

Vaš inhalator je potrebno očistiti najmanje jednom tjedno.

1. Skinite poklopac s nastavka za usta.
2. Nemojte odvajati metalni spremnik od plastičnog kućišta.
3. Obrišite unutarnji i vanjski dio nastavka za usta i plastično kućište suhom krpicom ili maramicom.
4. Vratite na mjesto poklopac nastavka za usta, pravilno orijentiran. Postupak ne zahtjeva dodatnu silu i poklopac će "kliknuti" kad sjedne na mjesto.

**NEMOJTE STAVLJATI METALNI SPREMNİK U VODU**

### 4.3 Kontraindikacije

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

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Salmeterol/flutikazonpropionat ne smije se koristiti za liječenje akutnih simptoma astme za koje su potrebni bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja i kratkog djelovanja. Bolesnike je potrebno savjetovati da lijek za ublažavanje akutnih napadaja astme imaju uvijek uz sebe.

Bolesnici ne smiju početi terapiju salmeterol/flutikazonpropionatom tijekom egzacerbacije ili značajnog pogoršanja bolesti ili tijekom akutnog pogoršanja astme.

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

Povećana potreba za uporabom lijeka za ublažavanje simptoma (bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem) ili smanjeni odgovor na lijek za ublažavanje simptoma upućuje na pogoršanje kontrole astme i zahtijeva liječnički pregled.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može ugroziti život te bolesnik u tom slučaju mora biti podvrgnut hitnom liječničkom pregledu. Pritom je potrebno razmotriti je li potrebno povisiti dozu kortikosteroida.

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

Liječenje salmeterol/flutikazonpropionatom ne smije se naglo prekinuti zbog rizika od egzacerbacija. Terapiju treba postupno smanjivati pod liječničkim nadzorom.

Kao i kod svih ostalih inhalacijskih lijekova koji sadržavaju kortikosteroide, salmeterol/flutikazonpropionat potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili neaktivnom tuberkulozom pluća i gljivičnom, virusnom ili drugom infekcijom dišnog puta. Treba odmah primjeniti odgovarajuće liječenje, ako je indicirano.

Rijetko, salmeterol/flutikazonpropionat može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atrijske, kao i blago prolazno sniženje kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Salmeterol/flutikazonpropionat treba se primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima, poremećajima srčanog ritma, dijabetes melitusom, tireotoksikozom, nereguliranom hipokalemijom ili bolesnicima s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

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

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam praćen naglim porastom piskanja u plućima i nedostatkom zraka nakon primjene. Paradoksalni bronhospazam, koji se javlja kao odgovor na bronhodilatatore kratkog djelovanja treba odmah tretirati. U tom se slučaju liječenje salmeterol/flutikazonpropionatom treba odmah prekinuti, mora se procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Farmakološke nuspojave  $\beta_2$  agonista poput tremora, palpitacija i glavobolje su zabilježene, ali su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovitom primjenom lijeka.

Prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida mogu se pojaviti sistemski učinci, posebno ako se visoke doze koriste dulje vrijeme. Sistemski učinci nastupaju puno rjeđe nego kod liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju (naročito u djece) (dolje vidjeti podnaslov Pedijatrijska populacija za informacije o sistemskom učinku inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata). **Stoga je vrlo važno redovito pratiti bolesnika i smanjiti dozu inhalacijskog kortikosteroida na najnižu dozu, kod koje se održava učinkovita kontrola astme.**

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

Sistemska apsorpcija salmeterola i flutikazonpropionata se odvija najvećim dijelom preko pluća. Kako primjena komore uz inhalator može povećati dopremu lijeka u pluća, potrebno je uzeti u obzir da to može potencijalno povećati rizik za nastanak sistemskih nuspojava. Farmakokinetički podaci pojedinačne doze pokazali su da sistemska izloženost salmeterolu i flutikazonpropionatu može biti do dvaput veća kad se koristi Volumatic komora sa salmeterol i flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenzijom u usporedbi s Aerochamber plus komorom.

Koristi liječenja inhalacijskim flutikazonpropionatom trebale bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima, ali bolesnici u kojih se s liječenja oralnim steroidima prijeđe na liječenje inhalacijskim steroidima, još su neko vrijeme pod rizikom smanjene adrenalne rezerve. Stoga se kod takvih bolesnika liječenje treba provoditi s oprezom, a adrenokortikalna funkcija redovito pratiti. Bolesnici kojima su prije bile potrebne visoke doze kortikosteroida zbog hitnih stanja, također mogu imati povećan rizik. Mogućnost nastanka rezidualnog oštećenja uvijek je potrebno imati na umu u hitnim i elektivnim situacijama koje uzrokuju stres te se mora razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Opsežnost adrenalnog oštećenja može zahtijevati savjet liječnika specijaliste prije elektivnih postupaka.

Ritonavir može znatno povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga se mora izbjegavati istodobna primjena flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. Povećani rizik sistemskih nuspojava postoji i prilikom kombiniranja flutikazonpropionata s drugim jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

#### Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

Tijekom 3-godišnjeg ispitivanja provedenog u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) koji su primali salmeterol i flutikazonpropionat kao fiksnu kombinaciju putem Diskus/Accuhaler, u usporedbi s placebom, došlo je do povećanog izvješćivanja o infekcijama donjih dišnih puteva (osobito pneumonije i bronhitisa) (vidjeti dio 4.8). U 3-godišnjem ispitivanju KOPB-a, stariji bolesnici, bolesnici s nižim indeksom tjelesne mase ( $< 25\text{kg/m}^2$ ) i bolesnici s vrlo teškom bolešću ( $\text{FEV}_1$  predviđeno  $< 30\%$ ) bili su u najvećoj opasnosti od razvoja pneumonije, bez obzira na liječenje. Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije i drugih infekcija donjih dišnih puteva u bolesnika s KOPB-om s obzirom na to da se kliničke manifestacije tih infekcija često podudaraju s pogoršanjem. Ako bolesnik s teškim KOPB-om ima pneumoniju, liječenje lijekom Salmeterol/flutikazon Cipla se treba ponovno procijeniti. Sigurnost i djelotvornost lijeka Salmeterol/flutikazon Cipla nisu ustanovljene u bolesnika s KOPB-om i stoga Salmeterol/flutikazon Cipla nije indiciran za primjenu u liječenju bolesnika s KOPB-om.

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemska izloženost salmeterolu. To može dovesti do povišene incidencije sistemskih učinaka (tj. produženje QTc intervala i palpitacija). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje s ketokonazolom ili drugim jakim CYP3A4 inhibitorima, osim ako

klinička korist nije veća od potencijalnog povećanog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

#### Pedijatrijska populacija

Adolescenti < 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično  $\geq 1000$  mikrograma na dan) mogu biti posebno izloženi riziku razvoja sistemskih nuspojava. Sistemske nuspojave mogu se pojaviti pogotovo ako se dulje vrijeme koriste visoke doze. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu te zaostajanje u rastu adolescenata i rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. U obzir treba uzeti upućivanje adolescenata dječjem pulmologu.

Preporuča se redovito praćenje visine adolescenata koji dulje vrijeme uzimaju inhalacijske kortikosteroide.

Doza inhalacijskog kortikosteroida mora se smanjiti na najnižu dozu, kod koje je održana učinkovita kontrola astme.

#### 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.

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

$\beta$ -adrenergički blokatori mogu umanjiti ili antagonizirati učinak salmeterola. Mora se izbjegavati primjena i neselektivnih i selektivnih  $\beta$  blokatora u bolesnika s astmom, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu. Potencijalno ozbiljna hipokalemija može nastati kao rezultat terapije  $\beta 2$ -agonistima. Poseban oprez preporučuje se u ozbiljnoj akutnoj astmi s obzirom da ovaj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem s derivatima ksantina, steroidima i diureticima.

Istodobno uzimanje ostalih  $\beta$  adrenergičkih lijekova može imati aditivni učinak.

#### Flutikazonpropionat



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

Ispitivanje interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor CYP3A4) uzetog dva puta na dan povisuje koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, rezultirajući značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast njegovih vrijednosti u plazmi. Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Zabilježeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima drugi, nešto slabiji inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu nakon pojedinačne inhalacije za 150%. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Za očekivati je da istodobna primjena s drugim snažnim CYP3A inhibitorima poput itrakonazola i lijekova koji sadrže kobistat, i umjerenim CYP3A inhibitorima poput eritromicina također ima za posljedicu povećanu sustavnu izloženost flutikazonpropionatu i veći rizik sistemskih nuspojava. Kombinacije 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 CYP3A4 inhibitori*

Istodobno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih pojedinaca 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 (tj. produženje QTc intervala i palpitacija) u usporedbi s pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, srčanu frekvenciju, glukozu u krvi i razinu kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom nije povećala poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećala akumulaciju salmeterola s ponavljanjem doza. Istodobno liječenje sa ketokonazolom mora se izbjegavati, osim ukoliko njegova korist nije veća od potencijalnog povećanog rizika sistemskih nuspojava liječenja

salmeterolom. Izgledno je da postoji i sličan rizik od interakcije s ostalim snažnim CYP3A4 inhibitorima (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirovom).

#### *Umjereni CYP3A4 inhibitori*

Istodobno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih pojedinaca u 6 dana rezultiralo je malim, ali statistički ne značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu ( $C_{max}$  je povećan 1,40 puta, a AUC 1,20 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije bilo povezano s niti jednom ozbiljnom nuspojavom.

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

#### Trudnoća

Mnogi podaci u trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuju malformacije i da nemaju fetoneonatalni toksični učinak. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon primjene agonista  $\beta_2$  adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjena salmeterol/flutikazonpropionata u trudnica smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za plod.

Trudnice se moraju liječiti najmanjom mogućom učinkovitom dozom flutikazonpropionata koja je potrebna za održavanje odgovarajuće kontrole astme.

#### Dojenje

Nije poznato da li se salmeterol i flutikazonpropionat i metaboliti izlučuju u majčinom mlijeku. Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeku štakora.

Rizik za dojenje novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje salmeterol/flutikazonpropionatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nema podataka u ljudi. Međutim, ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj salmeterola i flutikazonpropionata na plodnost.

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

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja salmeterolom/flutikazonpropionatom može doći do zamućenja vida. Stoga se treba preporučiti oprez pri upravljanju vozilima i radu na strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Budući da salmeterol i flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenzija sadržava salmeterol i flutikazonpropionat, može se očekivati vrsta i težina nuspojava povezana sa svakom od navedenih tvari. Nisu zabilježene dodatne nuspojave zbog njihove istodobne primjene.

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

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i ždrijela	često
	pneumonija	često <sup>1,3</sup>
	bronhitis	često <sup>1,3</sup>
	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	reakcije kožne preosjetljivosti	manje često
	respiratorni simptomi (dispneja)	manje često
	angioedem (uglavnom edem u području lica i orofaringealni edem)	rijetko
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	rijetko
	anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalna supresija, usporavanje rasta u djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko <sup>4</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	često <sup>3</sup>
	hiperglikemija	manje često <sup>4</sup>
Psihijatrijski poremećaji	tjeskoba	manje često
	poremećaji spavanja	manje često
	promjene u ponašanju, uključujući psihomotornu	rijetko

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
	hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece) depresija, agresija (pretežito u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor	vrlo često <sup>1</sup> manje često
Poremećaji oka	katarakta glaukom zamućen vid (vidjeti dio 4.4)	manje često rijetko <sup>4</sup> nepoznato <sup>4</sup>
Srčani poremećaji	palpitacije tahikardija fibrilacija atrijske angina pectoris srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)	manje često manje često manje često manje često rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis iritacija grla promuklost/disfonija sinusitis paradoksalni bronhospazam	vrlo često <sup>2,3</sup> često često često <sup>1,3</sup> rijetko <sup>4</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često <sup>1,3</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima traumatske frakture artralgija mijalgija	često često <sup>1,3</sup> često često

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

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

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

<sup>4</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Opis odabranih nuspojava

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

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s trenutnim povećanjem zviždanja i kratkoće daha nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzo-

djelujući bronhodilatator i treba ga odmah liječiti. Odmah se treba prekinuti s primjenom salmeterola i flutikazonpropionata, a bolesnika procijeniti i po potrebi započeti alternativnu terapiju.

Zbog flutikazonpropionata u nekih se bolesnika može pojaviti promuklost i kandidijaza usta i ždrijela, te rijetko jednjaka. Promuklost i incidencija kandidijaze usta i ždrijela mogu se smanjiti ispiranjem usta s vodom i/ili četkanjem zubi nakon inhalacije lijeka. Simptomatska kandidijaza usta i ždrijela može se liječiti topikalnom antimikotičkom terapijom, bez prekidanja liječenja salmeterol/flutikazonpropionatom.

#### Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju i spori rast adolescenata (vidjeti dio 4.4). Kod adolescenata također se može pojaviti i tjeskoba, poremećaji spavanja i poremećaji ponašanja uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika 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 salmeterol/flutikazonpropionatom, ali dostupni podaci o predoziranju za obje djelatne tvari navedeni su dalje u tekstu.

#### *Salmeterol*

Znakovi i simptomi predoziranja salmeterolom su vrtoglavica, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolja i tahikardija. Ako se bolesniku mora ukinuti terapija salmeterol/flutikazonpropionatom zbog predoziranja  $\beta$  agonistom lijeka potrebno je razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Također, može se pojaviti i hipokalemija te je potrebno nadzirati serumsku razinu kalija. Kod takvih bolesnika potrebno razmisliti i o nadomještanju kalija.

#### *Flutikazonpropionat*

##### Akutno predoziranje

Akutna inhalacija flutikazonpropionata u dozama većima od preporučenih može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije. Takvo stanje ne zahtijeva hitnu intervenciju jer se adrenalna funkcija može uspostaviti za nekoliko dana, što se može potvrditi mjerenjem koncentracije kortizola u plazmi.

### Kronično predoziranje

Potrebno je nadzirati adrenalnu rezervu i korištenje sistemskih kortikosteroida će možda biti neophodno. Nakon stabilizacije, terapiju treba nastaviti s inhalacijskim kortikosteroidima u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4: Rizik od adrenalne supresije.

Možda će biti potrebna kontrola adrenalnih rezervi. U slučaju istovremenog akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, liječenje salmeterol/flutikazonpropionatom treba se nastaviti u odgovarajućoj dozi koja kontrolira simptome bolesti.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina:

Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, kombinacije adrenergika s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, isključujući antikolinergike

ATK oznaka: R03AK06

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Salmeterol/flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenzija sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji imaju različiti način djelovanja.

Odgovarajući mehanizmi djelovanja za oba lijeka opisani su u nastavku.

#### Salmeterol

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist  $\beta_2$  adrenoreceptora s dugim bočnim lancem koji se veže na egzo-mjesto na receptoru.

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju, koja traje najmanje 12 sati, u odnosu na preporučenu dozu konvencionalnih kratkodjelujućih  $\beta_2$  agonista.

#### Flutikazonpropionat

Flutikazonpropionat primjenjivan putem inhalacije u preporučenoj dozi ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima što rezultira smanjenjem simptoma i egzacerbacija astme s manje nuspojave nego prilikom sistemske primjene kortikosteroida.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

## Salmeterol/flutikazonpropionat u kliničkom ispitivanju astme

U dvanaestomjesečnom GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) ispitivanju, provedenom na 3416 odraslih i adolescenata s perzistentnom astmom, uspoređivala se sigurnost i djelotvornost salmeterol/flutikazonpropionata u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazon propionat), kako bi se utvrdilo je li moguće postići ciljeve liječenja astme. Doza je povećavana svakih 12 tjedana dok nije postignuta \*\*potpuna kontrola ili dok nije dostignuta najviša doza ispitivanog lijeka. Studija GOAL je pokazala da je kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih salmeterol/flutikazonpropionatom nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom, a ta je kontrola postignuta kod niže doze kortikosteroida.

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

Ukupni rezultati studije pokazali su:

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

\*Dobra kontrola astme: dva dana ili manje s ukupnim 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 beta-agonista, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka te bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se salmeterol i flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenzija u dozi od 50/100 mikrograma dvaput na dan 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 salmeterol/flutikazonpropionata primijenjene u dvije inhalacije dvaput na dan (dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine salmeterol/flutikazonpropionata tijekom najviše dva tjedna dovodi do malog porasta štetnih događaja povezanih s  $\beta$  agonistom (tremor: 1 bolesnik [1%] vs 0; palpitacije: 6 [3%] vs 1 [ $<1\%$ ]; grčevi mišića: 6 [3%] vs 1 [ $<1\%$ ]) te slične incidencije nuspojava povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. kandidijaza usne šupljine: 6 [6%] vs 16 [8%]; promuklost: 2 [2%] vs 4 [2%]), u usporedbi s jednom inhalacijom dvaput na dan. Mali porast štetnih događaja povezanih s  $\beta$  agonistom treba uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručenje doze salmeterol/flutikazonpropionata u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

### ***Astma***

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

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (SMART) je bilo 28-tjedno ispitivanje provedeno u SAD-u kojim se procjenjivala sigurnost salmeterola u usporedbi s placebo dodanim uobičajenoj terapiji u odraslih i adolescentnih ispitanika. Iako nije bilo značajnih razlika u primarnom ishodu kombiniranog broja smrtnih slučajeva povezanih s dišnim putevima i broja po život opasnih događaja povezanih s dišnim putevima, ispitivanje je pokazalo značajno povećanje smrtnih slučajeva povezanih s astmom u bolesnika koji su primali salmeterol (13 smrtnih slučajeva od 13 176 bolesnika u odnosu na 3 smrtna slučaja od 13 179 bolesnika na placebo). Ispitivanje nije dizajnirano za procjenu utjecaja istodobne primjene kortikosteroida za inhaliranje, a samo 47% ispitanika prijavilo je upotrebu ICS-a na početku.



## Sigurnost i učinkovitost salmeterol/flutikazonpropionata u odnosu na sam flutikazonpropionat u astmi

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana, kako bi se usporedila sigurnost i djelotvornost salmeterol-flutikazonpropionata (FP) u odnosu na sam flutikazonpropionat (FP), jedno u odraslih i adolescentnih ispitanika (AUSTRI ispitivanje), a drugo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4 do 11 godina (probno liječenje VESTRI). U oba ispitivanja, uključeni ispitanici imali su umjerenu do tešku perzistentnu astmu s anamnestičkom hospitalizacijom povezanom s astmom ili pogoršanjem astme u prethodnoj godini. Primarni cilj svakog ispitivanja bio je utvrditi je li dodavanje LABA liječenju s ICS-om (salmeterol-FP) bilo neinferiorno u odnosu na sam ICS (FP) u smislu rizika od ozbiljnih događaja povezanih s astmom (hospitalizacije povezane s astmom, endotrahealne intubacije i smrti). Sekundarni cilj učinkovitosti ovih studija bio je procijeniti je li ICS / LABA (salmeterol-FP) bio bolji od liječenja samim ICS-om (FP) u smislu teškog pogoršanja astme (definirano kao pogoršanje astme koje zahtijeva upotrebu sistemskih kortikosteroida najmanje 3 dana ili bolničku hospitalizaciju ili odlazak na hitnu službu zbog astme koja je zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida).

Ukupno 11 679 i 6 208 ispitanika je bilo randomizirano i dobivalo liječenje u AUSTRI i VESTRI ispitivanjima. Za primarni sigurnosni ishod postignuta je neinferiornost za oba ispitivanja (vidi tablicu u nastavku).

### ***Ozbiljni događaji povezani s astmom u 26-tjednim ispitivanjima AUSTRI i VESTRI***

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samo FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samo FP (n = 3 101)
Kompozitni ishod (hospitalizacija povezana s astmom, endotrahealna intubacija ili smrt)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	27 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP omjer opasnosti (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 povezana s astmom	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ako je rezultirajuća procjena 95% CI za relativni rizik bila manja od 2,0; tada je zaključena neinferiornost.

<sup>b</sup> Ako je rezultirajuća procjena 95% CI za relativni rizik bila manja od 2,675; tada je zaključena neinferiornost

Za sekundarni sigurnosni ishod, smanjenje vremena do prve egzacerbacije astme za salmeterol-FP u odnosu na FP uočeno je u obje studije, no samo je AUSTRI imao statističku značajnost.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samo FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samo FP (n = 3 101)
Broj ispitanika s pogoršanjem astme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP omjer opasnosti (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0.859 (0,729; 1,012)	

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

Provedena je opservacijska retrospektivna epidemiološka studija koristeći elektroničke zdravstvene podatke iz Ujedinjenog Kraljevstva kako bi se procijenio rizik od MCM-a nakon izlaganja inhalacijskom FP-u tijekom prvog tromjesečja i salmeterol-FP u odnosu na ICS koji ne sadrži FP. U ovu studiju nije bila uključena placebo skupina.

Unutar skupine ispitanika s astmom, od 5 362 trudnoća izloženih ICS-u u prvom tromjesečju identificirano je 131 dijagnosticiranih MCM-a; 1612 (30%) bilo je izloženo FP ili salmeterol-FP od kojih je identificirano 42 dijagnosticirana MCM-a. Prilagođeni omjer izgleda za MCM-ove dijagnosticirane do 1 godine bio je 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) za izložene FP u odnosu na ne-FP ICS izložene žene s umjerenom astmom i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) za žene sa znatnom do teškom astmom. Nije utvrđena razlika u riziku od MCM-ova nakon izlaganja FP-u u prvom tromjesečju u odnosu na salmeterol-FP. Apsolutni rizik od MCM-a u stupnjevima težine astme kretao se u rasponu od 2,0 do 2,9 na 100 trudnoća izloženih FP-u, što

je usporedivo s rezultatima iz istraživanja s 15 840 trudnoća koje nisu bile izložene terapiji astme u bazi podataka ‘‘General Practice Research Database’’ (2,8 MCM događaja na 100 trudnoća).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Kad se salmeterol i flutikazonpropionat primjenjuju istodobno putem inhalacije, farmakokinetika svake pojedine djelatne tvari slična je onoj koja je uočena nakon individualne primjene salmeterola, odnosno flutikazonpropionata. Zbog toga se farmakokinetika ovih tvari može razmatrati odvojeno.

### Salmeterol

Salmeterol djeluje lokalno u plućima pa zbog toga razine u plazmi nisu pokazatelj terapijskog učinka. Dodatno, dostupni su samo ograničeni podaci o farmakokinetici salmeterola, zbog tehničkih poteškoća određivanja salmeterola u plazmi uslijed njegove niske koncentracije pri terapijskim dozama (približno 200 pg/ml ili manje) nakon inhalacije.

### Flutikazonpropionat

Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze inhalacijskog flutikazonpropionata u zdravih osoba kreće se od 5 do 11% nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalacijskog uređaja. U bolesnika s astmom, opažena je manja sistemska izloženost inhalacijskom flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija se odvija većinom preko pluća te je u početku vrlo brza, a kasnije se usporava. Ostatak inhalirane doze može se progutati, ali minimalno pridonosi sistemske izloženosti, zahvaljujući slaboj vodotopljivosti i presistemske metabolizmu, zbog čega je oralna bioraspoloživost manja od 1%. Povećanjem inhalirane doze, dolazi do linearnog povećanja sistemske izloženosti lijeku.

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

Vežanje na proteine u plazmi iznosi 91%.

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

Klirens flutikazonpropionata putem bubrega je zanemariv. Manje od 5% doze se izluči urinom, uglavnom u obliku metabolita.

Najveći dio doze se izlučuje fecesom u obliku nepromijenjenog lijeka i njegovih metabolita.

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

Jedina sigurnosna pitanja vezana uz primjenu u ljudi proizašla iz ispitivanja salmeterola i flutikazonpropionata zasebno na životinjama bili su učinci povezani s pretjeranim farmakološkim djelovanjem.

Reproduktivne studije na životinjama pokazale su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama ne čine se relevantni za ljude pri primjeni preporučenih doza. Studije na životinjama pokazale su embrio-fetalne toksične učinke samo pri izloženosti visokim dozama salmeterola. Nakon istodobne primjene, dokazana je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije te nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti u štakora u dozama za koje je poznato da uzrokuju abnormalnosti povezane s glukokortikosteroidima. Niti salmeterolksinafoat niti flutikazonpropionat nisu pokazali nikakav potencijal za genotoksičnost.

Potisni plin bez freona, norfluran, nije pokazao toksične učinke primijenjen u vrlo visokim koncentracijama isparavanja, koje su znatno prelazile one za koje je vjerojatno da će im bolesnici biti izloženi, na velikom broju životinjskih vrsta, izloženih svakodnevno tijekom dvije godine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Potisni plin: norfluran (HFA 134a)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

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

Čvrsto vratiti poklopac za nastavak za usta i gurnuti ga u položaj.

Metalni spremnik sadrži tekućinu pod tlakom.

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 ° C. Nemojte izlagati temperaturama većim od 50 ° C.

Spremnik se ne smije probušiti, lomiti niti paliti čak i onda kada se čini prazan.

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Salmeterol/flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenzija sadrži aluminijski spremnik s prikladnim mjernim ventilom i plastičnim pokretačem s brojačem doza i kapičom, u vrećici s vrećicom silikagela.

Svaki spremnik je napunjen da isporuči 120 mjerenih doza.

Salmeterol/flutikazonpropionat stlačeni inhalat, suspenzija je dostupan u veličini pakiranja 1 x 120 mjerenih doza.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

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

Cipla Europe NV

De Keyserlei 58-60, Box-19,

2018 Antwerp,

Belgija

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Salmeterol/flutikazon Cipla 25 mikrograma + 125 mikrograma: HR-H-607845986

Salmeterol/flutikazon Cipla 25 mikrograma + 250 mikrograma: HR-H-705296771

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

11.12.2014./12.05.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12. svibnja 2020.