

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Seretide Diskus 50 mikrograma+100 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani
Seretide Diskus 50 mikrograma+250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani
Seretide Diskus 50 mikrograma+500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka pojedinačna inhalacija sadrži isporučenu dozu (iz nastavka za usta) od 47 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 92, 231 ili 460 mikrograma flutikazonpropionata što odgovara predinhalacijskoj dozi od 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 100, 250 ili 500 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka isporučena doza sadrži do 12,5 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.

Plastično kućište sadrži namotanu blister traku sa zaštitnom folijom na kojoj se nalazi 28 ili 60 blistera u nizu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Seretide se koristi u uobičajenom liječenju astme, za koju je indicirana primjena kombinacijskog lijeka (dugodjelujućeg β_2 -agonista i inhalacijskog kortikosteroida):

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi β_2 -agonistima kratkog djelovanja
- ili
- u bolesnika koji su već postigli kontrolu astme kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i β_2 -agonista dugog djelovanja.

Napomena: Seretide Diskus jačine 50 mikrograma+100 mikrograma nije prikladan za djecu i odrasle koji boluju od teškog oblika astme.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Seretide se koristi u simptomatskom liječenju bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) koji imaju $FEV_1 < 60\%$ od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i

učestalim egzacerbacijama, koji nisu odgovarajuće kontrolirani redovitim liječenjem bronhodilatatorima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Put primjene: u dišne putove.

Bolesnike treba uputiti da koriste Seretide Diskus svaki dan za optimalni učinak, čak i onda kada nemaju simptome.

Liječnik mora redovito pratiti stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu terapijsku dozu lijeka.

Bolesnicima treba propisati Seretide Diskus koji sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata prema težini bolesti. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka veće od preporučene, treba propisati odgovarajuću dozu β_2 -agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i više:

- 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.

Jačinu doze može mijenjati samo liječnik i potrebno ju je titrirati na najmanju djelotvornu terapijsku dozu koja simptome astme drži pod kontrolom. Kada se postigne kontrola simptoma astme najmanjom dozom lijeka Seretide dva puta dnevno, može se pokušati liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom.

Bolesnicima kojima je potrebno liječenje β_2 -agonistom dugog djelovanja može se propisati odgovarajuća doza lijeka Seretide jedanput dnevno, ako će se prema mišljenju liječnika time na odgovarajući način održavati kontrola astme. U slučaju doziranja jedanput dnevno, bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome lijek trebaju uzeti navečer, a oni koji su imali pretežno dnevne simptome, lijek trebaju uzeti ujutro.

U odraslih i adolescenata s umjerenom perzistentnom astmom (definirani kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnom uporabom simptomatske terapije i umjerenim do teških ograničenjem protoka zraka) kojima je neophodna brza kontrola astme, može se razmotriti kratkotrajna primjena lijeka Seretide kao početne terapije održavanja. U tom slučaju preporučuje se početna doza od jedne inhalacije 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno. Kad se postigne kontrola astme, liječenje treba revidirati i razmotriti treba li bolesnika prebaciti na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Važno je redovito pratiti bolesnika tijekom promjene terapije.

Nije jasno dokazana korist u odnosu na početnu terapiju održavanja samo flutikazonpropionatom ako nedostaju jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Općenito, inhalacijski kortikosteroidi

ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. Seretide nije namijenjen za početno liječenje blage astme. Seretide 100 Diskus nije prikladan za odrasle i djecu s teškom astmom; u bolesnika s teškom astmom preporučuje se odrediti odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije nego se primijeni bilo koja fiksna kombinacija.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 4 godine i više:

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

Najveća dozvoljena doza flutikazonpropionata primijenjenog putem lijeka Seretide Diskus u djece iznosi 100 mikrograma dva puta dnevno.

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Seretide Diskus u djece mlađe od 4 godine.

KOPB

Odrasli:

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

Posebne skupine bolesnika

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o primjeni lijeka Seretide u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Uporaba Diskusa:

Pomagalo se otvara i priprema za primjenu povlačenjem ručice. Nastavak za usta tada se stavi u usta i obuhvati usnicama. Tada se može udahnuti doza i zatvoriti pomagalo.

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

Pogoršanje bolesti

Seretide Diskus se ne smije koristiti u liječenju akutnih simptoma astme za koje se koriste kratkodjelujući bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja. Bolesnike treba podučiti da inhalator za kontrolu akutnih simptoma trebaju stalno imati uz sebe.

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

Tijekom liječenja lijekom Seretide mogu nastupiti ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije bolesti. Bolesnike treba savjetovati da nastave liječenje, ali da potraže savjet liječnika ako su simptomi astme i dalje nekontrolirani ili se pogoršaju nakon započinjanja liječenja lijekom Seretide.

Povećana potreba za uporabom lijekova za olakšanje tegoba s disanjem (kratkodjelujućih bronhodilatatora) ili oslabljen odgovor na primjenu kratkodjelujućih bronhodilatatora upućuje na pogoršanje bolesti i bolesnici se trebaju javiti liječniku.

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

Kada se postigne kontrola simptoma astme, treba razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Seretide. Važno je redovito pratiti bolesnike tijekom razdoblja smanjivanja doze. Treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu lijeka Seretide (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s KOPB-om koji su doživjeli egzacerbacije, uobičajeno je indicirano liječenje sistemskim kortikosteroidima, stoga bolesnike treba uputiti da potraže pomoć liječnika ako uz uporabu lijeka Seretide dođe do pogoršanja simptoma.

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

Seretide i sve ostale inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s plućnom tuberkulozom (aktivnom ili u stanju mirovanja) te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, treba brzo započeti odgovarajuće liječenje.

Kardiovaskularni učinci

Seretide rijetko može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atriya kao i blago prolazno smanjenje razine kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Seretide se mora oprezno davati bolesnicima s teškim kardiovaskularnim bolestima ili poremećajima srčanog ritma, bolesnicima sa šećernom bolesti, tireotoksikozom, neliječenom hipokalemijom ili bolesnicima s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

Hiperglikemija

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

Paradoksalni bronhospazam

Kao i prilikom 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 liječenje lijekom Seretide se mora odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

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

Pomoćne tvari

Seretide sadrži laktozu hidrat u količini do 12,5 mg po inhalacijskoj dozi. Ta količina normalno ne uzrokuje probleme u ljudi koji ne podnose laktozu. Pomoćna tvar laktoza sadrži male količine mliječnih bjelancevina, koje mogu izazvati alergijske reakcije.

Sistemske kortikosteroidne učinci

Prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida mogu se pojaviti sistemski učinci, posebno ako se koristi dulje vrijeme u visokim dozama. Ti učinci nastupaju puno rjeđe nego

prilikom liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i 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 inhalacijski kortikosteroid 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 i vrlo rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama od 500 mikrograma do 1000 mikrograma. Situacije koje mogu potencijalno aktivirati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operativni zahvat, infekciju ili bilo koje naglo smanjenje doze lijeka. Postojeći simptomi su vrlo često nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, suženo stanje svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata može se razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

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

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

Ritonavir može znatno povišati koncentracije 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 3A (vidjeti dio 4.5).

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

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

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

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

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

Interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (tj. produljenje OTc intervala i palpitacija). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim inhibitorima

CYP3A4 osim ako klinička korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

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

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Blokatori β -adrenergičnih receptora mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak salmeterola. Treba izbjegavati primjenu i neselektivnih i selektivnih β -blokatora u bolesnika s astmom, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu. Liječenje β_2 -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 β -adrenergike može imati potencijalno aditivni učinak.

Flutikazonpropionat

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

Ispitivanje interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor CYP3A4) uzetih dva puta dnevno povisuju koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim 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 moguća korist nadilazi rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

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. Očekuje se da će istodobna primjena s drugim snažnim inhibitorima CYP3A 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 je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Salmeterol

Snažni inhibitori CYP3A4

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

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, srčani ritam, glukozu u krvi i razinu kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom ne povećava poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećava akumulaciju salmeterola s ponavljanjem doza.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s ketokonazolom osim ako korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom. Vjerojatno postoji i sličan rizik od interakcije s ostalim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirovom).

Umjereni inhibitori CYP3A4

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka o ljudima. 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 lijek Seretide ne uzrokuje malformacije ili da nema toksični učinak na fetus/novorodenče. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista β_2 -adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

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

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

Dojenje

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

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

Rizik za dojenje novorođenčadi/dojenčadi se ne može isključiti. Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja lijekom Seretide uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

Nuspojave povezane s primjenom salmeterola i flutikazonpropionata navode se u nastavku i to prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojava je definirana kao: vrlo često (>1/10), često (>1/100 i <1/10), manje često (>1/1000 i <1/100), rijetko ($\geq 1/10,000$ i <1/1000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i grla	često
	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često ^{1,3,5}
	bronhitis	često ^{1,3}
	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	reakcije kožne preosjetljivosti	manje često
	angioedem (uglavnom u području lica i grla)	rijetko
	respiratorni simptomi (dispneja)	manje često
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	rijetko
	anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, sporiji rast djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	često ³
	hiperglikemija	manje često ⁴
Psihijatrijski	anksioznost	manje često

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
poremećaji	poremećaji spavanja	manje često
	promjene u ponašanju, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece)	rijetko
	depresija, agresija (pretežito u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često ¹
	tremor	manje često
Poremećaji oka	katarakta	manje često
	glaukom	rijetko ⁴
	zamućen vid	nepoznato ⁴
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	tahikardija	manje često
	srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)	rijetko
	fibrilacija atriya	manje često
	angina pectoris	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	nazofaringitis	vrlo često ^{2,3}
	iritacija grla	često
	promuklost/disfonija	često
	sinusitis	često ^{1,3}
	paradoksalni bronhospazam	rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često ^{1,3}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima	često
	traumatske frakture	često ^{1,3}
	bolovi u zglobovima	često
	bolovi u mišićima	često

¹ Često prijavljivana i u skupini bolesnika koja je primala placebo

² Vrlo često prijavljivana i u skupini bolesnika koja je primala placebo

³ Prijavljivana tijekom 3 godine u ispitivanju KOPB

⁴ Vidjeti dio 4.4

⁵ Vidjeti dio 5.1

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koje su obično prolaznog karaktera i smanjuju uz redovitu primjenu lijeka.

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

U nekih bolesnika mogu se pojaviti promuklost i kandidijaza usta i grla i rijetko ezofagusa, kao posljedica djelovanja flutikazonpropionata. Promuklost i pojava kandidijaze u ustima i grlu mogu 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 lijekom Seretide Diskus.

Pedijatrijska populacija

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

Kod djece se također mogu pojaviti nuspojave poput tjeskobe, poremećaja spavanja i poremećaja ponašanja uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Seretide, međutim navedeni su podaci o predoziranju za obje komponente.

Klinički simptomi i znakovi predoziranosti salmeterolom uključuju omaglicu, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Ako bolesniku treba prekinuti terapiju lijekom Seretide zbog predoziranosti komponentom lijeka β -agonistom, treba razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Također, može se pojaviti hipokalemija, stoga treba kontrolirati razinu kalija u serumu. Treba razmisliti i o nadomještanju kalija.

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: R03AK06.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Seretide Diskus sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji imaju različite načine djelovanja.

Mehanizmi djelovanja objiju komponenti objašnjeni su u nastavku teksta.

Salmeterol

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist β_2 -adrenoreceptora koji se svojim dugim postraničnim lancem veže na odgovarajuće mjesto β_2 -receptora

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju koja traje barem 12 sati, u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih β_2 -agonista.

Flutikazonpropionat

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

Klinička učinkovitost i sigurnost

Podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka Seretide u astmi

U dvanaestomjesečnom ispitivanju GOAL (engl. *Gaining Optimal Asthma Control*), provedenom na 3416 odraslih i adolescenata s perzistentnom astmom, uspoređivala se sigurnost i djelotvornost lijeka Seretide u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazonpropionat), kako bi se utvrdilo mogu li se postići ciljevi liječenja astme. Doza se povećavala svakih 12 tjedana dok se nije postigla **potpuna kontrola, ili dok nije dostignuta najviša doza ispitivanog lijeka. Studija GOAL je pokazala da je potpunu kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih lijekom Seretide nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i to pri nižoj dozi inhalacijskog kortikosteroida.

*Dobra kontrola astme postignuta je brže s lijekom Seretide 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 lijekom Seretide, u usporedbi s 37 dana u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podskupini ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni steroidima, vrijeme liječenja do prvog tjedna dobre kontrole iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj lijekom Seretide, u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom (IKS).

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 bronhodilatatori)	78%	50%	70%	40%
Mala doza IKS (≤ 500 mikrograma BDP ili ekvivalentnog lijeka/dan)	75%	44%	60%	28%
Srednja doza IKS (>500 do 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 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 Seretide u dozi od 50/100 mikrograma dvaput 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 ≥ 18 godina ocjenjivala se sigurnost i podnošljivost lijeka Seretide primijenjenog u dvije inhalacije dvaput dnevno (dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine lijeka Seretide tijekom najviše dva tjedna dovodi do malog porasta nuspojava povezanih s β_2 -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 dnevno. Mali porast nuspojava povezanih s β_2 -agonistom treba uzeti u obzir, ako liječnik razmatra udvostručenje doze lijeka Seretide u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka Seretide u KOPB-u

TORCH je bilo 3 godišnje ispitivanje koje je procjenjivalo učinak liječenja lijekom Seretide Diskus 50/500 mikrograma dvaput dnevno, salmeterol Diskusom 50 mikrograma dvaput dnevno, flutikazonpropionat Diskusom (FP) 500 mikrograma dvaput dnevno ili placebom na mortalitet bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om koji su imali početni $FEV_1 < 60\%$ 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 nakon 3 godine određen je za sve bolesnike bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati lijek iz ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je smanjenje mortaliteta bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za Seretide u odnosu na placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
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 ¹
Omjer rizika Seretide 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

1. p-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe za dvije međuanalize usporedbe primarnog učinka iz log-rank testa stratificiranog prema pušačkom statusu

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u bolesnika liječenih lijekom Seretide u usporedbi s placebom 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 Seretide.

Prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija značajno je smanjen s lijekom Seretide u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP i placebom (prosječna stopa u skupini liječenoj lijekom Seretide 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 prevodi u smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%; $p < 0,001$) u usporedbi s placebom, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%, $p = 0,002$) i 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placebom: 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 upitnikom "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 Seretide 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 iznosila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za Seretide (omjer rizika za Seretide 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 Seretide. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti fraktura kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% Seretide; omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

Klinička ispitivanja kontrolirana placebom tijekom 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovita uporaba lijeka Seretide u dozi od 50/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju, smanjuje pojavu nedostatka daha i primjenu lijekova za kratkoročno olakšavanje simptoma.

SCO40043 i SCO100250 su bila multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, ponavljajuća ispitivanja paralelnih grupa koja su uspoređivala učinak liječenja lijekom Seretide 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 kod 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 primili 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 (β_2 -agonisti i antikolinergici), kombinacije lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih β_2 -agonista i teofilinskih preparata nije bilo dozvoljeno tijekom liječenja. Oralni kortikosteroidi i antibiotici su bili dozvoljeni kod akutne terapije egzacerbacija KOPB-a s posebnim uputama za primjenu. Bolesnici su po potrebi uzimali salbutamol tijekom cijelog ispitivanja.

Rezultati oba ispitivanja su pokazali da je prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija KOPB-a značajno smanjen s terapijom lijekom Seretide 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_1 (prije uzimanja terapije)) bili su značajno bolji kod lijeka Seretide 50/250 (2 puta dnevno) u usporedbi sa salmeterolom. Profili nuspojava su bili slični s iznimkom više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava (kandidijaza i disfonija) kod terapije lijekom Seretide 50/250 (2 puta dnevno) u usporedbi sa salmeterolom. Događaje povezane s pneumonijom prijavilo je 55 (7%) bolesnika u Seretide 50/250 (2 puta dnevno) grupi i 25 (3%) u salmeterol grupi. Povećanje incidencije prijavljene pneumonije kod Seretide 50/250 (2 puta dnevno) sličnog je razmjera incidenciji prijavljenoj nakon primjene terapije lijekom Seretide 50/500 (2 puta dnevno) u studiji TORCH.

Astma

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

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

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

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana koja bi usporedila sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterol-FP naspram samog FP, jedno u odraslih ispitanika i adolescenata (ispitivanje AUSTRI), i drugo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4-11 godina (ispitivanje VESTRI). U oba ispitivanja, uključeni bolesnici imali su umjerenu do tešku

perzistentnu astmu, koji su ranije bili hospitalizirani zbog astme ili su imali egzacerbaciju astme u prethodnoj godini.

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

Sekundarni cilj djelotvornosti u tim ispitivanjima bio je procijeniti je li kombinacija IKS/LABA (salmeterol-FP) bila superiorna u odnosu na monoterapiju IKS-om (FP) u pogledu egzacerbacije teške astme (definirane kao pogoršanje astme koje zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida u trajanju od najmanje 3 dana ili hospitalizaciju bolesnika ili posjetu odjelu hitne medicine zbog astme koja zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida).

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

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

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

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

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

Za sekundarne mjere ishoda djelotvornosti, 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%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju SAM101667, na 158 djece u dobi od 6 do 16 godina sa simptomima astme, kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata jednako je djelotvorna kao dvostruka doza

flutikazonpropionata u kontroli simptoma i plućne funkcije. To ispitivanje nije bilo dizajnirano da istražuje učinak na egzacerbacije.

U 12-tjednom ispitivanju u djece u dobi od 4 do 11 godina (n=257) liječenih salmeterol/flutikazonpropionatom 50/100 ili salmeterolom 50 mikrograma + 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 razmatrati zasebno.

Salmeterol:

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi razine u plazmi ne može predvidjeti 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 i 11% nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom ili KOPB-om opažena je niža razina sistemske izloženosti inhaliranom flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija 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 zahvaljujući slaboj vodotopljivosti i presistemskom metabolizmu. Zbog toga je oralna bioraspoloživost manja od 1%. Povećanjem inhalirane doze dolazi do linearnog povećanja sistemske izloženosti lijeku.

Odstranjivanje flutikazonpropionata odlikuje se 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.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

U djece u dobi od 4 do 11 godina s blagom astmom procjenjivan je učinak liječenja lijekom Seretide Inhaler 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno sa pomagalom ili bez njega) ili lijekom Seretide Diskus 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) u trajanju od 21 dana. Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična: za Seretide Inhaler (126 pg hr/ml (95% CI: 70, 225), Seretide Inhaler sa pomagalom 103 pg hr/ml (95% CI: 54, 200), i Seretide Diskus 110 pg hr/mL (95% CI: 55, 219).

Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za Seretide Inhaler s pomagalom i Seretide 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 Seretide 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 salmeterolksinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali ikakav potencijal genske toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Pomoćna tvar: laktoza hidrat (koja sadrži mliječne proteine)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak inhalata se nalazi u blisterima formiranim na PVC obloženoj bazi, s odvojivim pokrovom od laminirane folije. Traka se nalazi u ljubičastom plastičnom kućištu.

Plastična kućišta su dostupna u kartonskim kutijama koje sadrže:

1 Diskus x 28 doza
ili 1 Diskus x 60 doza
ili 2 Diskusa x 60 doza
ili 3 Diskusa x 60 doza
ili 10 Diskusa x 60 doza

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Iz Diskusa se inhalacijom oslobađa prah koji ulazi izravno u pluća. Na Diskusu se nalazi brojač na kojem se vidi broj preostalih doza. Detaljne upute o uporabi Diskusa nalaze se u uputi priloženoj uz lijek.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

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

Seretide Diskus 50 mikrograma+100 mikrograma u jednoj dozi: HR-H-491933173
Seretide Diskus 50 mikrograma+250 mikrograma u jednoj dozi: HR-H-562619185
Seretide Diskus 50 mikrograma+500 mikrograma u jednoj dozi: HR-H-251056275

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.10.2016.
Datum obnove odobrenja: 25.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.08.2021