

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Seretide Inhaler 25 mikrograma + 50 mikrograma u jednoj dozi stlačeni inhalat, suspenzija  
Seretide Inhaler 25 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna inhalacijska doza sadržava:

25 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata i 50 mikrograma ili 250 mikrograma flutikazonpropionata. Ove vrijednosti ekvivalentne su ispuštenoj dozi (iz raspršivača) od 21 mikrograma salmeterola te 44 mikrograma ili 220 mikrograma flutikazonpropionata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Spremnik sadrži bijelu do bjelkastu suspenziju.

Spremnici su smješteni u ljubičaste plastične raspršivače s anatomski oblikovanim nastavkom za usta koji je pokriven poklopcem.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Seretide Inhaler se koristi u kroničnom liječenju astme, za koju je indicirana kombinacija  $\beta_2$ -agonista dugog djelovanja i inhalacijskog kortikosteroida:

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi  $\beta_2$ -agonistima kratkog djelovanja

ili

- u bolesnika koji su već postigli kontrolu astme kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i  $\beta_2$ -agonista dugog djelovanja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Bolesnike treba uputiti da u cilju optimalnog liječenja koriste Seretide Inhaler svaki dan, čak i onda kada nemaju simptome astme.

Liječnik mora redovito pratiti stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu dozu lijeka. **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  $\beta_2$ -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 moraju uzeti navečer, a oni koji su imali pretežno dnevne simptome lijek moraju uzeti ujutro.

Bolesnicima se mora propisati Seretide Inhaler koji sadržava odgovarajuću dozu flutikazonpropionata prema težini bolesti. Napomena: Seretide u dozi od 25 mikrograma/50 mikrograma nije prikladan za liječenje djece i odraslih s teškom astmom. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka veće od preporučene, treba propisati odgovarajuću dozu  $\beta_2$ -agonista i/ili kortikosteroida.

#### Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i više:

- dvije inhalacije (25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata) dva puta dnevno,  
ili
- dvije inhalacije (25 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata) dva puta dnevno.

U odraslih i adolescenata s umjerenom perzistentnom astmom (definirani kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnom uporabom kratkodjelujućeg bronhodilatatora i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) kojima je neophodna brza kontrola astme, može se razmotriti kratkotrajna primjena lijeka Seretide kao početne terapije održavanja. U tom slučaju preporučuje se početna doza od dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 50 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 50 Inhaler 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:

- dvije inhalacije (25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata) dva puta dnevno.

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

Sigurnost i djelotvornost lijeka Seretide Inhaler u djece mlađe od 4 godine nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Djeca mlađa od 12 godina mogu imati poteškoće prilikom sinkronizacije otpuštanja doze i disanja. Preporučuje se primjena lijeka Seretide Inhaler s pomagalom za udisanje lijeka (Volumatic) bolesnicima koji imaju ili bi mogli imati poteškoća prilikom koordinacije inhalacije s otpuštanjem doze lijeka. Nedavna klinička ispitivanja su pokazala da pedijatrijski

bolesnici koji koriste pomagalo za udisanje postižu sličnu izloženost kao odrasli koji ne koriste pomagalo za udisanje i pedijatrijski bolesnici koji koriste Diskus, što dokazuje da pomagalo kompenzira lošu tehniku kod primjene inhalatora (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba educirati o ispravnoj upotrebi i brizi oko njihovih inhalatora i pomagala te provjeravati njihovu tehniku kako bi se osigurala optimalna isporuka inhalacijskog lijeka u pluća. **Bolesnici trebaju nastaviti sa primjenom istog pomagala, jer prelazak na drugo pomagalo može rezultirati promjenama u dozi lijeka isporučenog u pluća (vidjeti dio 4.4).**

Retracija na najmanju djelotvornu dozu mora uvijek pratiti uvođenje ili promjenu pomagala za udisanje.

#### *Posebne skupine bolesnika*

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

#### Način primjene

Put primjene: inhalacijom.

Upute za uporabu:

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

Tijekom inhalacije, bolesnik bi po mogućnosti trebao sjediti ili stajati. Inhalator je dizajniran za uporabu u uspravnom položaju.

Provjera inhalatora:

Prije prve uporabe inhalatora treba ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta, laganim pritiskom na stranama poklopca. Potom treba dobro protresti inhalator držeći inhalator između prstiju i palca koji je na dnu ispod nastavka za usta i ispustiti par ispuha u zrak, sve dok se na brojaču ne pojavi 120, kako bi se uvjerali u njegovu ispravnost. Inhalator treba protresti neposredno prije svakog ispuha. Ako inhalator nije korišten dulje od tjedan dana, treba ukloniti poklopac s nastavka za usta, inhalator dobro protresti i ispustiti dva ispuha u zrak. Svaki put, kad se inhalator aktivira, broj na brojaču će se smanjiti za jedan.

Korištenje inhalatora:

1. Bolesnici moraju skinuti poklopac s nastavka za usta, lagano pritišćući strane poklopca.
2. Bolesnici trebaju provjeriti iznutra i izvana je li nastavak za usta čist te da nema stranih predmeta.
3. Bolesnici trebaju dobro protresti inhalator prije uporabe, kako bi se sve ostatne čestice odstranile, te sadržaj inhalatora ravnomjerno izmiješao.
4. Bolesnici trebaju držati inhalator uspravno među prstima, s palcem na dnu ispod nastavka za usta.
5. Bolesnici trebaju izdahnuti do granice neugode i zatim postaviti nastavak za usta u usta, između zuba te zatvoriti usnice oko nastavka. Bolesnike je potrebno uputiti da ne smiju zagristi nastavak za usta.
6. Trenutak nakon što počnu udisati kroz usta, bolesnici trebaju čvrsto pritisnuti gornji dio inhalatora kako bi ispustili dozu lijeka Seretide, istodobno udišući jednolično i duboko.
7. Zadržavajući dah, bolesnici trebaju izvaditi inhalator iz usta i maknuti prst s vrha inhalatora. Dah treba zadržati sve do granice neugode.
8. Za uzimanje druge doze, bolesnici moraju držati inhalator uspravno i pričekati otprilike pola minute, a zatim ponoviti postupke od točke 3 do 7.
9. Nakon primjene, bolesnici trebaju odmah vratiti poklopac na nastavak za usta u pravilnom položaju, i čvrsto gurnuti na mjesto. To ne zahtijeva dodatnu silu, poklopac mora „kliknuti“ kad sjedne na mjesto.

## VAŽNO

Bolesnici ne smiju žuriti tijekom postupaka pod točkama 5, 6 i 7. Važno je da bolesnici započnu disati što je sporije moguće neposredno prije primjene inhalatora. Prvih nekoliko puta bolesnici bi trebali vježbati ispred ogledala. Ako vide “maglicu” kako izlazi iz vrha inhalatora ili iz stranica njihovih usta, morat će početi ispočetka s postupkom br. 3.

Bolesnici moraju isprati usta s vodom i ispljunuti vodu, i/ili oprati svoje zube nakon svake doze lijeka, kako bi se na minimum smanjio rizik pojave orofaringealne kandidijaze i promuklosti.

Bolesnici bi trebali razmotriti zamjenu inhalatora kad brojač doza pokazuje 020. Brojač prestaje na 000 u trenutku kada su sve preporučene doze iskorištene. Kad se na brojaču doza pokaže “000” inhalator je potrebno zamijeniti.

Bolesnici ne smiju pokušavati promijeniti znamenke na brojaču ili odvojiti brojač od metalnog spremnika. Brojač se ne može podešavati (resetirati) i trajno je pričvršćen za spremnik.

Čišćenje (također detaljno opisano u Uputi za bolesnika):

Inhalator je potrebno očistiti najmanje jednom tjedno.

1. Skinuti poklopac sa nastavka za usta.
2. Metalni spremnik se ne smije odvajati od plastičnog kućišta.
3. Unutarnji i vanjski dio nastavka za usta i plastičnog kućišta obrisati suhom krpicom ili maramicom.
4. Poklopac nastavka za usta vratiti na mjesto u pravom smjeru. Postupak ne zahtijeva dodatnu silu, poklopac mora “kliknuti” kad sjedne na mjesto.

**METALNI SPREMNIK SE NE SMIJE STAVLJATI 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**

Seretide Inhaler 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 astme i zahtijeva liječnički pregled.

Iznenadno i progresivno pogoršanje 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 smanjenje doze lijeka Seretide. Važno je redovito pratiti bolesnike tijekom razdoblja smanjivanja doze lijeka. Treba primjenjivati najnižu djelotvornu dozu lijeka Seretide (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom Seretide ne smije se naglo prekinuti zbog rizika od egzacerbacije. Doza se mora postupno smanjivati pod nadzorom liječnika.

Seretide, kao 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, potrebno je brzo započeti odgovarajuće liječenje.

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

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

Kao i prilikom primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam praćen naglim porastom piskanja i otežanog disanja. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujuće bronhodilatatore i treba ih odmah primijeniti. U tom slučaju liječenje lijekom Seretide Inhaler se mora odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju  $\beta_2$ -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje, one, međutim, mogu biti prolazne i smanjiti se redovitom terapijom.

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 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.

Sistemska apsorpcija salmeterola i flutikazonpropionata se odvija najvećim dijelom preko pluća. Primjena pomagala za udisanje može povećati dopremu lijeka u pluća no treba napomenuti kako to potencijalno može povećati rizik za nastanak sistemskih nuspojava.

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 od smanjene adrenalne rezerve. Stoga, te bolesnike treba osobito pažljivo liječiti te redovito kontrolirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde.

Bolesnici koji su prije dobivali visoke doze kortikosteroida zbog određenih hitnih stanja, također su pod rizikom. 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 povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. Postoji povećan rizik od sistemskih nuspojava kad se flutikazonpropionat daje u kombinaciji s drugim snažnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

U 3-godišnjem ispitivanju bolesnika s KOPB-om koji su primali salmeterol i flutikazonpropionat u fiksnoj kombinaciji primijenjenim putem diskusa/inhalatora, u usporedbi s placebom, učestalije su prijavljivane infekcije donjih dišnih puteva (posebice pneumonija i bronhitis) (vidjeti dio 4.8). U 3-godišnjem ispitivanju KOPB-a, stariji bolesnici s nižim indeksom tjelesne mase ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) i bolesnici s vrlo teškim stupnjem bolesti ( $FEV_1 < 30\%$  predviđenog) bili su pod najvećim rizikom za razvoj pneumonija, bez obzira na terapijsku skupinu. Liječnici bi trebali pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonija ili ostalih infekcija donjih dišnih puteva u bolesnika s KOPB-om, s obzirom da se često događa da se kliničke slike takvih infekcija i egzacerbacija preklapaju. Ako se u bolesnika s teškim KOPB-om razvije pneumonija, treba ponovno razmotriti nastavak liječenja fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata. Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost lijeka Seretide Inhaler u bolesnika s KOPB-om, stoga Seretide Inhaler nije indiciran za liječenje bolesnika s KOPB-om.

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (tj. produljenja QTc intervala i palpitacija). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim 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  $\geq 1000$  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 psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti 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 učinkovito održava kontrolu astme.**

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

Blokatori  $\beta$ -adrenergičnih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinak salmeterola. Potrebno je izbjegavati primjenu i neselektivnih i selektivnih  $\beta$ -blokatora u bolesnika s astmom, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu.

Liječenje  $\beta_2$ -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  $\beta$ -adrenergičke 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 liječenja 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 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 i AUC 1,2 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije povezano s bilo kojom ozbiljnom nuspojavom.

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

#### Trudnoća

Velik broj podataka u trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da lijek Seretide ne uzrokuje malformacije ili da nema toksični učinak na fetus/novorodjenče. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista  $\beta_2$ -adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjenu lijeka 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 flutikazonpropionat, te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora.

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

#### Plodnost

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

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

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

### **4.8. Nuspojave**

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



Nuspojave prijavljene tijekom primjene salmeterola i flutikazonpropionata, navode se u nastavku i to prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojave je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne mogu se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojave u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i grla	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 edemi u području lica i grla),	rijetko
	respiratorni simptomi (bronhospazam),	rijetko
	anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, 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	anksioznost,	manje često
	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 <sup>1</sup>
	tremor	manje često
Poremećaji oka	katarakta	manje često
	glaukom	rijetko <sup>4</sup>
	zamućen vid	nepoznato <sup>4</sup>
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često

	tahikardija fibrilacija atrijska, angina pectoris srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)	manje često manje često manje često rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	nazofaringitis iritacija grla promuklost/disfonija sinusitis paradoksalni bronhospazam	vrlo često <sup>2,3</sup> često često često <sup>1,3</sup> rijetko <sup>4</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često <sup>1,3</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima traumatske frakture bolovi u zglobovima bolovi u mišićima	često često <sup>1,3</sup> često često

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

<sup>2</sup> Vrlo često prijavljena i 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

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja  $\beta_2$ -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koji su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovitom primjenom lijeka.

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

U nekih se bolesnika mogu 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 Inhaler.

#### 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 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 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 Inhaler, ali 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  $\beta$ -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 od adrenalne supresije.

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva; kombinacije adrenergika s kortikosteroidima ili drugim lijekovima  
ATK oznaka: R03AK06

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

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

Mehanizmi djelovanja obje komponente objašnjeni su u nastavku teksta.

#### Salmeterol

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist  $\beta_2$ -adrenoreceptora koji se svojim dugim postraničnim lancem veže na odgovarajuće mjesto  $\beta_2$ -receptora.

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju koja traje barem 12 sati, u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih  $\beta_2$ -agonista.

#### Flutikazonpropionat

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama djeluje glukokortikoidno protuupalno u plućima, što rezultira smanjenjem simptoma i 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:

<b>Postotak bolesnika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme u 12 mjeseci</b>				
<b>Terapija prije ispitivanja</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>DK</b>	<b>PK</b>	<b>DK</b>	<b>PK</b>
Bez IKS (samo kratkodjelujući bronhodilatatori)	78%	50%	70%	40%
Mala doza IKS ( $\leq 500$ 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  $\geq 18$  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  $\beta$ -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 dnevno. Mali porast nuspojava povezanih s  $\beta$ -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.

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

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

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

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

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

### Pedijatrijska populacija

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 komparativnom ispitivanju djeca u dobi od 4 do 11 godina (n=428) su randomizirano primala salmeterol/flutikazonpropionat DISKUS (50/100 mikrograma, jedna inhalacija dva puta dnevno) ili salmeterol/flutikazonpropionat MDI (25/50 mikrograma, dvije inhalacije dva puta dnevno) tijekom 12 tjedana liječenja. Prilagođena srednja promjena ishodišne vrijednosti srednjeg jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka tijekom tjedana 1-12 iznosila je 37,7 l/min u skupini DISKUS i 38,6 l/min u skupini MDI. Poboljšanja su se, također, vidjela u obje liječene



skupine u odnosu na primjenu kratkodjelujućih bronhodilatatora te na dane i noći bez simptoma.

Provedeno je 8-tjedno, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti kombinacije salmeterol-FP u inhalatoru fiksnih doza (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dvaput dnevno) u odnosu na samo FP (50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dvaput dnevno) u japanskih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseca do 4 godine) s infantilnom bronhijalnom astmom. Period dvostruko slijepog ispitivanja završilo je 99% (148/150) randomiziranih bolesnika liječenih kombinacijom salmeterol-FP te 95% (142/150) onih koji su primjenjivali samo FP. Sigurnost dugoročnog liječenja kombinacijom salmeterol-FP u inhalatoru fiksnih doza (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dvaput dnevno) ocjenjivala se u 16-tjednom otvorenom produžetku razdoblja liječenja. Produžetak ispitivanja završilo je 93% (268/288) bolesnika. U ispitivanju nije postignuta primarna mjera ishoda za djelotvornost – srednja vrijednost promjene ukupnog rezultata za simptome astme u odnosu na početnu vrijednost (dvostruko slijepo razdoblje). Nije dokazana statistički značajna superiornost kombinacije salmeterol-FP u odnosu na FP (95% CI [-2,47; 0,54],  $p=0,206$ ). Nije bilo jasnih razlika u sigurnosnom profilu između kombinacije salmeterol-FP i samo FP-a (8-tjedno dvostruko slijepo razdoblje); osim toga, u 16-tjednom otvorenom produžetku nisu utvrđeni novi sigurnosni signali kod primjene kombinacije salmeterol-FP. Međutim, podaci o sigurnosti i djelotvornosti kombinacije salmeterol-FP nisu dovoljni da bi se ustanovio omjer koristi/rizika kombinacije salmeterol-FP u djece mlađe od 4 godine.

#### 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**

Kada se salmeterol i flutikazonpropionat primjenjuju istodobno inhalacijom, farmakokinetika svake pojedine aktivne 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. Zbog toga se na osnovi razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Podaci o farmakokinetici salmeterola su vrlo ograničeni, zbog

tehničkih poteškoća odvajanja salmeterola iz plazme uslijed njegove vrlo niske koncentracije pri terapijskim dozama (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacije.

#### Flutikazonpropionat:

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze inhaliranog flutikazonpropionata u zdravih osoba varira između 5 i 11% nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom, 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 presistemske 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 na bjelančevine u plazmi 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

Učinci liječenja tijekom 21 dana lijekom Seretide Inhaler 25/50 mikrograma (2 inhalacije dnevno s ili bez pomagala za udisanje) ili lijekom Seretide Diskus 50/100 mikrograma (1 inhalacija dvaput dnevno) su evaluirani na 31 djetetu u dobi od 4 do 11 godina s blagom astmom. Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za Seretide Inhaler sa pomagalom (107 pg hr/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) i Seretide Diskus (138 pg hr/mL [95% CI: 69,3; 273,2]), ali niža od lijeka Seretide Inhaler (24 pg hr/ml [95% CI: 9,6; 60,2]). Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična za Seretide Inhaler, Seretide Inhaler sa pomagalom za udisanje i Seretide Diskus (126 pg hr/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg hr/ml [95% CI: 54, 200] i 110 pg hr/ml [95% CI: 55, 219]).

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

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

Ispitivanja reprodukcije u životinja pokazala su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za preporučene doze u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala 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 na kojima su primijenjeni kortikosteroidi u dozama za koje se zna da uzrokuju abnormalnosti. Ni salmeterolsinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali ikakav potencijal genske toksičnosti.

Potisni plin bez freona, norfluran, nije pokazao nikakve toksične učinke primijenjen u vrlo visokim koncentracijama na velikom broju životinjskih vrsta svakodnevno tijekom dvije godine. Te su koncentracije daleko veće od onih koje će udisati bolesnici.

## **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**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Ne izlagati temperaturama višim od 50°C, zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti. Spremnik se ne smije probijati, probušiti ili paliti čak i onda kada je naizgled 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**

Suspenzija se nalazi u aluminijskom spremniku od 8 ml, koji je lakiran s unutarnje strane i nalazi se pod tlakom te je zatvoren pomoću odmjernog ventila. Spremnici su smješteni u ljubičaste plastične raspršivače s anatomski oblikovanim nastavkom za usta koji je opremljen poklopcem.

Na spremniku se nalazi brojač koji pokazuje koliko je doza još preostalo. Broj se pojavljuje u prozorčiću sa stražnje strane spremnika. Jedan spremnik sadrži 120 inhalacijskih doza.

Uređaj je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže:

1 x inhalator sa 120 inhalacijskih doza

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **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 Inhaler 25 mikrograma + 50 mikrograma u jednoj dozi, stlačeni inhalat, suspenzija:  
HR-H-513256189

Seretide Inhaler 25 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, stlačeni inhalat, suspenzija:  
HR-H-572113579

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

Datum prvog odobrenja: 29.11.2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.03.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12.08.2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.