

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SERETIDE Diskus

50/100 mcg, 50/250 mcg, 50/500 mcg

prašak za inhaliranje

salmeterol ksinafoat/flutikazon propionat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka pojedinačna inhalacija sadrži oslobođenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 47 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterol ksinafoata) i 92, 231 ili 460 mikrograma flutikazon propionata. To odgovara odmjerenoj dozi od 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterol ksinafoata) i 100, 250 ili 500 mikrograma flutikazon propionata.

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:

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

Kompletan spisak pomoćnih supstanci je naveden u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhaliranje, dozirani

Plastični dozator koji sadrži foliju sa blister trakom od 60 doza.

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):

- kod pacijenata kod kojih astma nije na odgovarajući način kontrolisana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi β_2 -agonistima kratkog djelovanja

ili

- kod pacijenata 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.

Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB)

Seretide se koristi u simptomatskom liječenju pacijenata s hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (HOPB) koji imaju $FEV_1 < 60\%$ od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i učestalim egzacerbacijama, koji nisu adekvatno kontrolisani redovitim liječenjem bronhodilatatorima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Način primjene: Inhalaciona upotreba

Pacijente je potrebno upozoriti da, uprkos izostajanju simptoma, lijek moraju redovno koristiti kako bi se postiglo optimalno djelovanje lijeka.

Ljekar treba redovno pratiti stanje pacijenta kako bi osigurao optimalnu terapijsku dozu lijeka koju može mijenjati samo ljekar.

Pacijentima treba propisati Seretide Diskus koji sadrži odgovarajuću dozu flutikazon propionata u skladu sa težinom njihove bolesti. Ukoliko stanje pacijenta zahtijeva dozu lijeka veću od preporučene, treba propisati odgovarajuću dozu β_2 -agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Astma

Odrasli i adolescenti iznad 12 godina

Jedna inhalacija od 50 mcg salmeterola/100 mcg flutikazon propionata dva puta dnevno ili
Jedna inhalacija od 50 mcg salmeterola/250 mcg flutikazon propionata dva puta dnevno ili
Jedna inhalacija od 50 mcg salmeterola/500 mcg flutikazon propionata dva puta dnevno

Jačinu doze potrebno 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 kortikosteroidima.

Pacijentima kojima je potrebno liječenje β_2 -agonistom dugog djelovanja može se propisati odgovarajuća doza lijeka Seretide jedanput dnevno, ako će se prema mišljenju ljekara 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 (definisani kao pacijenti s dnevnim simptomima, dnevnom upotrebom simptomatske terapije 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 jedne inhalacije 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata dva puta na dan. Kad se postigne kontrola astme, liječenje treba revidirati i razmotriti treba li pacijenta prebaciti na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Važno je redovito pratiti pacijenta tokom promjene terapije.

Nije jasno dokazana dobrobit u odnosu na početnu terapiju održavanja samo flutikazon propionatom ako nedostaje jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Generalno, inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja za većinu pacijenata. Seretide nije namijenjen za početno liječenje blage astme. Seretide Diskus 50/100 mcg nije prikladan za odrasle i djecu s teškom astmom; u pacijenata s teškom astmom preporučuje se da se odredi odgovarajuća doza inhalacijskog kortikosteroida prije nego se primjeni bilo koja fiksna kombinacija.

Pedijatrijska populacija

Djeca od 4 godine i starija

Jedna inhalacija 50 mcg salmeterola/100 mcg flutikazon propionata dva puta dnevno.

Najveća dozvoljena doza flutikazon propionata primijenjenog putem lijeka Seretide Diskus kod djece je 100 mikrograma dva puta na dan.

Ne postoje podaci o primjeni salmeterol-FP kod djece mlađe od 4 godine.

Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB)

Odrasli

Za odrasle pacijente preporučena doza je jedna inhalacija 50 mcg salmeterola/ 500 mcg flutikazon propionata dva puta dnevno.

Posebne grupe pacijenata

Ne postoji potreba za prilagođavanjem doza kod starijih osoba ili osoba sa oštećenjima bubrega. Nema podataka o primjeni lijeka Seretide u pacijenata s oštećenjem jetre.

Upotreba Diskusa:

Uređaj 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 aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci lijeka (nabrojanih u poglavlju 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Pogoršanje bolesti

Seretide Diskus ne koristi se u liječenju akutnih simptoma astme za koje se koriste bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja. Pacijente treba podučiti da inhaler koji koriste za kontrolu akutnih simptoma trebaju stalno imati uz sebe.

Liječenje lijekom Seretide ne smije se započeti tokom egzacerbacije ili ako je pacijent u stanju signifikantnog pogoršanja ili akutne deterioracije astme.

Tokom liječenja lijekom Seretide mogu nastupiti ozbiljni neželjeni događaji povezani s astmom i egzacerbacijom bolesti. Pacijente treba savjetovati da nastave liječenje, ali da potraže savjet ljekara ako su simptomi astme i dalje nekontrolisani ili se pogoršaju nakon započinjanja liječenja lijekom Seretide.

Uvećana potreba za upotrebom lijekova za olakšanje simptoma (bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem), ili smanjen odgovor na lijekove za olakšanje simptoma upućuje na pogoršanje bolesti i pacijent se treba javiti ljekaru.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može ugroziti život pacijenta i tada pacijenta treba podvrgnuti hitnim medicinskim procjenama. U takvim slučajevima treba razmotriti da li je potrebno povisiti dozu kortikosteroida.

Kad se postigne kontrola simptoma astme, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze lijeka Seretide.

Važno je redovno pratiti pacijente tokom perioda smanjivanja doze. Treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu lijeka Seretide (vidjeti dio 4.2).

Kod pacijenata sa HOPB-om sa egzacerbacijom bolesti, obično je indicirana terapija sistemskim kortikosteroidima, stoga se pacijenti trebaju uputiti da traže medicinsku pomoć u slučaju da se pojavi pogoršanje simptoma i pored terapije lijekom Seretide.

Liječenje lijekom Seretide ne smije se naglo prekinuti u pacijenata s astmom zbog rizika od egzacerbacija bolesti. Dozu treba smanjivati postepeno pod ljekarskim nadzorom. Za pacijente sa HOPB-om prekid liječenja može biti povezan s pogoršanjem simptoma bolesti i treba se odvijati pod nadzorom ljekara.

Seretide i sve ostale inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s aktivnom ili inaktivnom (latentnom) tuberkulozom pluća te gljivičnim, virusnim ili drugim infekcijama disajnih puteva. Ukoliko je indicirano, potrebno je uvesti odgovarajuće liječenje.

Kardiovaskularni efekti

Rijetko, Seretide može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atrijske kao i blago prolazno smanjenje nivoa kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Seretide treba davati oprezno pacijentima s ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima ili srčanim aritmijama i kod pacijenata sa dijabetes mellitusom, tireotoksikozom, neliječenom hipokalemijom ili pacijentima s predispozicijom za niske nivoe kalija u serumu.

Hiperglikemija

Vrlo rijetko zabilježen je porast nivoa glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka pacijentima koji boluju od dijabetesa mellitusa.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i prilikom primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se javiti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i nedostatka daha nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujući bronhodilatator i trebao bi se liječiti odmah. U tom slučaju liječenje lijekom Seretide Diskus treba prekinuti odmah, procijeniti stanje pacijenta i ako je potrebno započeti liječenje drugim lijekom.

Zabilježene su farmakološke neželjene reakcije terapije β_2 -agonista, kao što je tremor, palpitacije i glavobolje, ali mogu biti prolazne i smanjuju se redovnom terapijom.

Pomoćne supstance

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

Sistemske kortikosteroidne efekte

Sistemske nuspojave mogu se pojaviti prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida, posebno ako se duže vrijeme koristi u visokim dozama. Mnogo je manja vjerovatnoća pojave ovih nuspojava nego pri upotrebi oralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe niz psiholoških i biheviornalnih učinaka uključujući hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju (posebno kod djece) (vidjeti podnaslov ispod **Pedijatrijska populacija** za informacije o sistemskim efektima inhalacionih kortikosteroida kod djece i adolescenata). **Stoga je vrlo važno redovno pratiti pacijenta s astmom i titrirati inhalacijski kortikosteroid na najnižiu moguću djelotvornu dozu koja bolest drži pod kontrolom.**

Liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida tokom dužeg perioda može imati za posljedicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Opisani su i iznimno rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazon propionata u dozama od 500 mikrograma do 1000 mikrograma. Faktori koji mogu biti mogući pokretači akutne adrenalne krize uključuju traumu, operativni zahvat, infekciju ili naglo smanjenje doze lijeka. Upozoravajući simptomi su vrlo često neprimjetni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, suženo stanje svijesti, hipoglikemiju i napade. U slučaju stresnih situacija i elektivnog hirurškog zahvata može se razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Liječenje inhalacijskim flutikazon propionatom trebalo bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima. Pacijenti u kojih se s liječenja oralnim steroidima pređe na liječenje inhalacijskim steroidima još neko vrijeme ostaju u riziku od smanjenja adrenalnih rezervi. Stoga ovi pacijenti trebaju biti pod posebnim nadzorom i funkcija nadbubrežne žlijezde se treba redovno pratiti. Pacijenti koji su dobivali visoke doze kortikosteroida zbog određenih hitnih stanja također imaju povećan rizik od razvoja adrenalne insuficijencije. Treba uvijek misliti na mogućnost nastanka adrenalne insuficijencije u hitnim i elektivnim situacijama koje uzrokuju stres, i tada treba razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Težinu adrenalne insuficijencije prije elektivnih postupaka uvijek treba procijeniti ljekar specijalista.

Ritonavir može znatno povišati koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu flutikazon propionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna dobrobit za pacijenta nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. Postoji i povećan rizik od sistemskih nuspojava kad se flutikazon propionat daje u kombinaciji s drugim snažnim inhibitorima CYP 3A (vidjeti dio 4.5).

Pneumonija kod pacijenata sa HOPB-om

Kod pacijenata sa HOPB-om liječenih inhalacijskim kortikosteroidima zabilježeno je povećanje incidence pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtjevala 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.

Lijekari moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije kod bolesnika s HOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOPB-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod HOPB bolesnika uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik HOPB-a.

Interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima

Istovremeno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih efekata (tj. produženje QTc intervala i palpitacija). Stoga bi se trebalo izbjeći istovremeno liječenje sa ketokonazolom ili drugim CYP3A4 inhibitorima ukoliko klinička dobrobit nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

Smetnje vida

Smetnje vida mogu biti prijavljene kod sistemske i topikalne primjene kortikosteroida. Ukoliko bolesnik ima simptome kao što su zamagljen vid ili druge smetnje vida, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika na pregled oftalmologu na procjenu mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne kororetinopatije (CSCR) koje su prijavljene nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazon propionata (obično ≥ 1000 mikrograma na dan) mogu biti pod posebnim rizikom. Sistemske nuspojave mogu se pojaviti pogotovo ako se duže vrijeme koristi u visokim dozama. Mogući sistemski efekti uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu te poremećaj u rastu djece i adolescenata i mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju (posebno kod djece). Potrebno je razmotriti mogućnost upućivanja djece i adolescenata pedijatru specijalisti plućnih bolesti.

Preporučuje se redovno praćenje tjelesne visine djece koja duže vrijeme uzimaju inhalacijske kortikosteroide. **Doza inhalacijskog kortikosteroda se treba titrirati na najnižu moguću djelotvornu dozu koja bolest drži pod kontrolom.**

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

β - adrenergički blokatori mogu oslabiti ili antagonizirati efekat salmeterola. Treba izbjegavati primjenu selektivnih i neselektivnih β -blokatora osim ako ne postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu upotrebu.

Terapija β_2 -agonista može rezultirati potencijalno ozbiljnom hipokalemijom. Poseban oprez se savjetuje u akutnoj teškoj astmi obzirom da ovi efekti mogu biti potencirani istovremenom terapijom sa ksantanskim derivatima, steroidima i diureticima.

Istovremeno uzimanje ostalih β -adrenergičkih lijekova može imati potencijalno aditivni efekat.

Flutikazon propionat

U normalnim okolnostima se nakon inhalacijske primjene postižu niske koncentracije flutikazon propionata u plazmi, zbog ekstenzivnog metaboliziranja pri prvom prolasku kroz jetru i visokog sistemskog klirensa posredovanog citohromom CYP3A4 u crijevima i jetri. Stoga su malo vjerovatne značajne interakcije lijekova koje uzrokuje flutikazon propionat.

Studija interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazon propionatom pokazala je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor CYP3A4) uzetih dvaput dnevno može povisiti koncentracije flutikazon propionata u plazmi i nekoliko stotina puta, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim flutikazon propionatom, ali se očekuje značajan porast koncentracije flutikazon propionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu flutikazon propionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna dobrobit za pacijenta 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 nivoa kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazon propionat. Istovremena primjena s drugim snažnim CYP3A inhibitorima poput itrakonazola i lijekova koji sadrže kobicistat, i umjerenim inhibitorima CYP3A kao što je eritromicin, također ima za posljedicu povećanu izloženost flutikazon propionatu i veći rizik sistemskih nuspojava. Kombinacije treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je pacijente potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Salmeterol

Snažni CYP3A4 inhibitori

Istovremeno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) kod 15 zdravih pojedinaca u 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem salmeterola u plazmi (C_{max} je povećan 1.4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka terapije salmeterolom (tj. produženje QTc intervala i palpitacija) u poređenju sa pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni efekti na krvni pritisak, srčani ritam, glukozu u krvi i nivo kalija u krvi. Istovremena primjena sa ketokonazolom ne povisuje poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećava akumulaciju salmeterola sa ponavljanjem doza.

Stoga bi se trebalo izbjeći istovremeno liječenje sa ketokonazolom ukoliko njegova korist nije veća od potencijalnog rizika sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom. Izgledno je da postoji i ozbiljan rizik od interakcije sa ostalim snažnim CYP3A4 inhibitorima (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirom).

Umjereni CYP3A4 inhibitori

Istovremeno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) kod 15 zdravih pojedinaca u 6 dana rezultiralo je u malom, ali ne statistički značajnom povećanju izloženosti salmeterolom (C_{max} - je povećan 1.40 puta, a AUC 1.20 puta).

Istovremeno uzimanje eritromicina nije povezano sa bilo kojom ozbiljnom nuspojavom.

4.6. Trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka na ljudima. Međutim, u ispitivanjima na životinjama nisu uočeni utjecaji salmeterola i flutikazon propionata na plodnost.

Trudnoća

Opsežni podaci kod trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da Seretide ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene antagonista β_2 - adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

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

Trudnice treba liječiti najmanjom mogućom djelotvornom dozom flutikazon propionata koja je potrebna za kontrolu simptoma astme.

Dojenje

Nepoznato je da li se salmeterol i flutikazon propionat/metaboliti izlučuju u majčinom mlijeku.

Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazon propionat, i njihovi metaboliti izlučuju u mlijeku štakora.

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

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Seretide Diskus nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Budući da Seretide sadrži salmeterol i flutikazon propionat, vrsta i težina nuspojava može biti povezana sa svakom od navedenih supstanci. Nisu zabilježena dodatna neželjena dejstva zbog njihove istovremene primjene.

Neželjena dejstva koja su povezana sa salmeterol/flutikazon propionatom navedena u daljnjem tekstu su raspodijeljeni prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava je definisana kao: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), i nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalosti su prikupljene iz kliničkih ispitivanja. Učestalost neželjenih dejstava u grupi koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sistem	Neželjena dejstva	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i ždrijela	često
	pneumonija (kod HOPB bolesnika)	često ^{1,3,5}
	bronchitis	često ^{1,3}
	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	reakcije kožne preosjetljivosti	manje često
	angioedem (uglavnom u području lica i ždrijela)	rijetko
	respiratorni simptomi (dispnea)	manje često
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	rijetko
	anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko
Endokrini poremećaji	Cushing-ov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalna supresija, usporenje rasta kod djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	često ³
	hiperglikemija	manje često ⁴
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost/tjeskoba	manje često
	poremećaji sna	manje često
	promjene raspoloženja, uključujući psihomotornu hipereaktivnost i razdražljivost (naročito kod djece)	rijetko

Organski sistem	Neželjena dejstva	Učestalost
	depresija, agresija (naročito kod djece)	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vrlo često ¹
	drhtavica/tremor	manje često
Poremećaji oka	katarakta,	manje često
	glaukoma	rijetko ⁴
	zamagljen vid	nepoznato
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	tahikardija	manje često
	srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole)	rijetko
	atrijalna fibrilacija	manje često
	angina pektoris	manje često
Respiratorni, medijastinalni i torakalni poremećaji	nazofaringitis	vrlo često ^{2,3}
	iritacija grla	često
	promuklost/disfonija	često
	sinuzitis	često ^{1,3}
	paradoksalni bronhospazam	rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često ^{1,3}
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima	često
	traumatske frakture	često ^{1,3}
	bol u zglobovima	često
	bol u mišićima	često

1. Često prijavljena i u skupini pacijenata na placebo
2. Vrlo često prijavljena i u skupini pacijenata na placebo
3. Prijavljena tokom 3 godine u HOPB studiji
4. Vidjeti dio 4.4
5. Vidjeti dio 5.1

Opis odabranih neželjenih dejstava

Postoje podaci o neželjenim dejstvima liječenja β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koji su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovnom primjenom lijeka.

Kao i kod drugih terapija inhalacionim lijekovima odmah nakon primjene doze može se javiti paradoksalni bronhospazam sa zviždanjem i gubitkom daha. Paradoksalni bronhospazam reaguje na brzodjelujuće bronhodilatatore i trebao bi se odmah liječiti. Odmah je potrebno prestati sa upotrebom lijeka Seretide Diskus, pacijent se treba zbrinuti i ukoliko je potrebno primijeniti alternativnu terapiju.

Kod nekih pacijenata može se javiti promuklost i kandidijaza usta i ždrijela i rijetko jednjaka, kao posljedica djelovanja flutikazon propionata. Promuklost i pojava kandidijaze usta i ždrijela može se

izbjeci ispiranjem usta vodom ili pranjem zuba nakon inhalacije lijeka. Simptomatska kandidijaza usta i ždrijela može se liječiti topikalnom antimikotičkom terapijom, i za vrijeme terapije lijekom Seretide.

Pedijatrijska grupa

Mogući sistemski efekti uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, adrenalnu supresiju i sporiji rast djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4). Također kod djece mogu se pojaviti nuspojave kao tjeskoba, poremećaji spavanja i poremećaji ponašanja uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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 jesu vrtoglavica, povećanje sistolnog krvnog pritiska, tremor, glavobolja i tahikardija. Ako pacijentu treba ukinuti terapiju lijekom Seretide zbog predoziranosti salmeterolom, treba razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Također, može se pojaviti i hipokalemija te je potrebno pratiti nivo kalijuma u serumu. Kod takvih pacijenata treba razmisliti i o nadomještanju kalija.

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

Hronično predoziranje inhalacijskim flutikazon propionatom: Potreban je monitoring adrenalnih rezervi, i može biti potrebna terapija sistemskim kortikosteroidima. Kada se stanje stabilizira liječenje se treba nastaviti sa inhaliranim kortikosteroidima u preporučenim dozama. Vidjeti dio 4.4: rizik od adrenalne supresije.

U slučaju akutne i hronične predoziranosti flutikazon propionatom liječenje lijekom Seretide treba se nastaviti u odgovarajućoj dozi koja simptome bolesti drži pod kontrolom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima i drugi lijekovi, isključujući antiholinergike

ATC: R03AK06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički efekti

Seretide sadrži salmeterol i flutikazon propionat koji imaju različite mehanizme djelovanja.

Mehanizmi djelovanja oba lijeka opisani su dalje u tekstu:

Salmeterol:

Salmeterol je selektivni β_2 -agonist s dugotrajnim djelovanjem (12 sati), koji se svojim dugačkim postraničnim lancem veže na odgovarajuće mjesto β_2 receptora.

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju u trajanju od najmanje 12 sati, za razliku od preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih β_2 -agonista.

Flutikazon propionat:

Nakon inhalacije terapijske doze, flutikazon propionat djeluje protuupalno u plućima, posljedica čega je smanjenje pojave simptoma i egzacerbacija astme, bez nuspojava zapaženih prilikom sistemske primjene kortikosteroida.

Klinička efikasnost i sigurnost

Podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka Seretide u astmi

U dvanaestomjesečnom ispitivanju GOAL (Gaining Optimal Asthma Control), provedenom na 3416 odraslih i adolescenata s trajnom astmom, upoređivala se sigurnost i djelotvornost lijeka Seretide u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazon propionat), kako bi se utvrdilo je li moguće postići ciljeve liječenja astme. Doza se povećavala svakih 12 sedmica 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 pacijenata liječenih lijekom Seretide nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i to pri nižoj dozi inhalacijskog kortikosteroida.

**Dobra kontrola astme postignuta je brže sa lijekom Seretide nego u grupi liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. Vrijeme liječenja u kojem je 50% ispitanika postiglo prvu sedmicu dobre kontrole iznosilo je 16 dana u grupi liječenoj lijekom Seretide, u poređenju s 37 dana u grupi liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podgrupi ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni steroidima vrijeme liječenja do prve sedmice dobre kontrole iznosilo je 16 dana u grupi liječenoj lijekom Seretide, u poređenju s 23 dana u grupi liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom.

Ukupni rezultati studije pokazali su:

Procenat pacijenata 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 nivoa liječenja	71%	41%	59%	28%

*Dobra kontrola astme; manje od ili jednako 2 dana sa rezultatom simptoma (symptom score) većim od 1 („*symptom score*“ 1 definisan kao „simptomi tokom jednog kratkog perioda dana“) upotreba kratkodjelujućih bronhodilatatora manje ili jednako 2 dana ili manje od ili jednako 4 prilike/sedmica, veće od ili jednako 80% predviđenog jutarnjeg vrhunca ekspiratornog protoka te bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

** Potpuna kontrola astme: bez simptoma, bez upotrebe kratkodjelujućih bronhodilatatora, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vrhunca ekspiratornog protoka te bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se lijek Seretide u dozi od 50/100 mikrograma dvaput na dan može razmotriti kao početna terapija održavanja u pacijenata s umjerenom perzistentnom astmom u kojih je nužna brza kontrola astme (vidjeti 4.2 Doziranje i način primjene).

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju u paralelnim grupama na 318 pacijenata s perzistentnom astmom u dobi od ≥ 18 godina ocjenjivala se sigurnost i podnošljivost lijeka Seretide primijenjenog u dvije inhalacije dvaput na dan (dvostruka doza) tokom dvije sedmice. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine lijeka Seretide tokom najviše dvije sedmice dovodi do malog porasta nuspojava povezanih s β_2 -agonistom (tremor: 1 pacijent [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 poređenju s jednom inhalacijom dvaput na dan. Mali porast nuspojava povezanih s β_2 -agonistom treba uzeti u obzir ako ljekar razmatra udvostručenje doze lijeka Seretide u odraslih pacijenata kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka Seretide u HOPB-u

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje koje je procjenjivalo efikasnost liječenja Seretide Diskusom 50/500 mikrograma dvaput na dan, salmeterol Diskusom 50 mikrograma dvaput na dan, flutikazon propionat Diskusom (FP) 500 mikrograma dvaput na dan ili placebo na mortalitet bilo kojeg uzroka u pacijenata s HOPB-om. Pacijenti s HOPB-om koji su imali početni FEV₁ $<60\%$ od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) randomizirani su u jednu od grupa. Ispitivanje je bilo dvostruko slijepo. Tokom ispitivanja pacijentima je bilo dozvoljeno uzimanje uobičajene terapije za HOPB, s izuzetkom drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajnih sistemskih kortikosteroida. Status preživljavanja nakon 3 godine određen je za sve pacijente bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati lijek iz ispitivanja. Primarna mjera ishoda bilo je smanjenje mortaliteta bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za lijek Seretide u odnosu na placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol-FP 50/500 N = 1533
Sveukupni mortalitet tokom 3 godine				
Broj smrtnosti (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Koeficijent 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
Koeficijent rizika Salmeterol-FP 50/500 vs komponente (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 je usklađena za 2 prethodne analize primarne efikasnosti u poređenju sa klasifikacijskim protokolom analize prema pušačkom statusu.

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u pacijenata liječenih lijekom Seretide u poređenju s placebo tokom 3 godine, ali on nije postigao nivostatističke značajnosti $p \leq 0,05$.

Postotak pacijenata koji su umrli tokom 3 godine zbog uzroka povezanih s HOPB-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 sa lijekom Seretide u poređenju s liječenjem salmeterolom, FP i placebo (prosječna stopa u grupi liječenoj lijekom Seretide bila je 0,85 u poređenju s 0,97 u grupi liječenoj salmeterolom, 0,93 u grupi koja je primala FP i 1,13 u grupi 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 poređenju s placebo, 12% u poređenju sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%, $p = 0,002$) i 9% u poređenju s FP (95% CI: 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u poređenju s placebo: salmeterol za 15% (95% CI: 7% do 22%; $p < 0,001$), a FP za 18% (95% CI: 11% do 24%; $p < 0,001$).

Kvalitet života povezan sa zdravljem, mjeran upitnikom "St George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ), poboljšala se u svim grupama 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.

Procjenjuje se vjerojatnost da se u 3 godine pneumonija zabilježi kao nuspojava iznosi 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za 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 tokom 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 s placebo kontrolom tokom 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovna upotreba lijeka Seretide u dozi od 50/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju te smanjuje pojavu nedostatka daha te primjenu lijekova za kratkoročno olakšavanje simptoma.

SCO40043 i SCO100250 su bila multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, ponavljajuća ispitivanja paralelnih grupa koja su uspoređivala efikasnost liječenja lijekom Seretide Diskus 50/250 mikrograma dva puta dnevno (doza koja nije odobrena za terapiju HOPB-a u Europskoj uniji) sa salmeterolom 50 mikrograma dva puta dnevno na godišnjem nivou s obzirom na umjerene/teške egzacerbacije kod pacijenata sa HOPB-om sa predviđenim $FEV_1 < 50\%$ i prijašnjim egzacerbacijama. Umjerene/teške egzacerbacije su definisane kao simptomi pogoršanja koji zahtijevaju terapiju oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju pacijenta.

Ispitivanja su imala uvodni ("run-in") period, od 4 sedmice, otvorenog tipa, tokom kojeg su svi pacijenti primili salmeterol/flutikazon propionat 50/250 da bi se standardizirala HOPB farmakoterapija i stabilizirala bolest prije randomiziranog, slijepog ispitivanja u trajanju od 52 sedmice. Pacijenti su randomizirani 1:1, tako da su jedni primali salmeterol/flutikazon propionat 50/250 (total ITT $n = 776$), a drugi salmeterol (total ITT $n = 778$). Prije uvodnog ("run-in") perioda pacijenti su prestali terapiju HOPB lijekovima koje su do tada uzimali osim bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem. Istovremeno uzimanje inhalacijskih bronhodilatatora s dugotrajnim djelovanjem (β_2 -agonisti i antikolinergici), kombiniranih lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih β_2 -agonista i teofilinskih preparata nije bilo dozvoljeno tokom liječenja. Oralni kortikosteroidi i antibiotici su dozvoljeni kod akutne terapije HOPB egzacerbacija uz praćenje posebnih smjernica primjene. Pacijenti su tokom studije uzimali salbutamol po potrebi.

Rezultati obje studije su pokazali da je prosječan godišnji broj umjerenih i teških HOPB egzacerbacija značajno smanjen sa terapijom lijekom Seretide Diskus 50/250 u poređenju 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 FEV1 (prije uzimanja terapije) lijeka Seretide Diskus 50/250 (2 puta dnevno) bili su značajno bolji od salmeterola. Profili nuspojava su bili slični s iznimkom više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava (kandidijaza i disfonija) kod terapije lijekom Seretide Diskus 50/250 (2 puta dnevno) u poređenju sa salmeterolom. Događaje povezane s pneumonijom prijavilo je 55 (7%) pacijenata 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 Seretidom 50/500 (2 puta dnevno) u TORCH studiji.

Astma

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

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*, SMART provedeno u SAD-u, u trajanju 28 sedmica koje je procijenjivalo sigurnost salmeterola u poređenju s placeboom 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 istovremene primjene inhalacijskog kortikosteroida, a samo 47% ispitanika je primjenjivalo inhalacijski kortikosteroid na početku.

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

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 sedmica koja bi usporedila sigurnost i efikasnost 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. sedmici 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, skraćnje 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 studiji SAM101667 sprovedenoj na 158 djece sa simptomima astme u dobi 6-16 godina, kombinacija salmeterol/flutikazon propionata je bila jednako efikasna u kontroli simptoma i funkcije pluća kao i dvostruka doza flutikazon propionata. Ova studija nije dizajnirana da ispituje efekte egzacerbacija.

U ispitivanju u trajanju od 12 sedmica u djece u dobi 4-11 godina (n=257) koji su primali terapiju dva puta dnevno ili salmeterol/flutikazon propionat 50/100 ili salmeterol 50mikrograma + flutikazon propionat 100 mikrograma, u obje terapijske grupe zabilježeno je 14% povećanje vrhunca ekspiratornog protoka kao i poboljšanje simptoma i spašavanja upotrebe salbutamola. Nije zabilježena razlika u sigurnosnim parametrima između dvije terapijske grupe.

U ispitivanju u trajanju od 12 sedmica kod djece u dobi od 4-11 godina (n=203) randomizirana u paralelne ispitivane grupe sa perzistentnom astmom i one koji su uprkos terapiji inhaliranim kortikosteroidima imali simptome, sigurnost je bila primarni cilj. Djeca su primala ili salmeterol/flutikazon propionat (50/100 mikrograma) ili flutikazon propionat (100 mikrograma) monoterapija dva puta dnevno. Dvoje djece na salmeterol/flutikazon propionatu i 5-ero djece na flutikazon propionatu su prestali sa terapijom zbog pogoršanja simptoma astme. Nakon 12 sedmica nijedno djetе iz obje terapijske grupe nije imalo abnormalno nizak nivo kortizola u 24-satnom urinu. Nije bilo razlike u sigurnosnom profilu izmjeđu ispitivanih grupa.

Primjena lijekova koji sadrže flutikazon propionat za astmu tokom 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 flutikazon propionatu i kombinaciji salmeterol-FP u odnosu na IKS bez flutikazon propionata 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 flutikazon propionatu 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 flutikazon propionatu naspram IKS-u bez flutikazon propionata 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 flutikazon propionatu 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. Farmakokinetičke karakteristike

Zbog farmakokinetike ovih supstanci, svaka supstanca se može razmatrati odvojeno.

Salmeterol

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi nivoa u plazmi ne može predvidjeti terapijski efekat. 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.

Flutikazon propionat

Cjelokupna bioraspodjelivost jedne doze inhaliranog flutikazon propionata kod zdravih osoba varira između 5-11% nominalne doze, u zavisnosti od vrste primijenjenog inhalatora. U pacijenata s astmom ili HOPB-om zabilježena je niži nivo sistemske izloženosti inhaliranom flutikazon propionatu.

Sistemska apsorpcija flutikazon propionata 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 bioraspodjelivost 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 vremenom poluživota od otprilike 8 sati.

Vežanje za proteine plazme iznosi 91%.

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

Klirens flutikazon propionata putem bubrega je zanemariv. Manje od 5% doze se izluči urinom, uglavnom u obliku metabolita. Najveći dio doze se izlučuje fecesom u obliku nepromijenjenog lijeka i njegovih metabolita.

Pedijatrijska populacija

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, korišćenjem podataka iz 9 kontrolisanih kliničkih studija sa različitim spravama (Diskus, Inhaler) koji su uključivali 350 pacijenata sa astmom u dobi od 4-77 godina (174 pacijenta u dobi od 4-11 godina) zabilježena je višočija sistemska izloženost flutikazon propionatom nakon terapije Seretide Diskusom 50/100 u odnosu na flutikazon propionat Diskus 100.

Odnos geometrijskih sredina (90%CI) Salmeterol/flutizon propionata i flutikazon propionat Diskus u djece u odnosu na adolescenate/odraslu populaciju

Liječenje (test u odnosu na referentno)	Populacija	AUC	C _{max}
Salmeterol/flutikazon propionat Diskus 50/100 flutikazon propionate Diskus 100	Djeca (4-11 godina)	1.20 (1.06-1.37)	1.25 (1.11-1.41)
Salmeterol/flutikazon propionat Diskus 50/100 flutikazon propionat Diskus 100	Adolescenti /odrasli (≥12 godina)	1.52 (1.08-2.13)	1.52 (1.08-2.16)

Efeti terapije u trajanju od 21 dan sa Seretide Inhalerom 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno sa ili bez komore za inhalaciju) ili Seretide Diskus 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) je evaluirana u 31 djece u dobi od 4-11 godina sa blagom astmom. Sistemska izloženost salmeterolu je bila slična za Seretide Inhaler 126 pg h/mL (95% CI: 70,225), Seretide Inhaler sa komorom za inhalaciju 103pg h/ml (95% CI: 54, 200) i Seretide Diskus 110pg h/mL (95% CI: 55,219). Obzirom da je sistemska izloženost flutikazon propionatu bila slična za Seretide Inhaler sa komorom za inhalaciju, ali manja za Seretide Inhaler (24pg h/mL (95% CI: 9.6, 60.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini podaci o škodljivosti salmeterola i flutikazon propionata za ljude proizašli su iz ispitivanja na životinjama kada su se davali svaki posebno i bili su povezani s povećanim farmakološkim djelovanjem.

Reproduktivne studije na životinjama pokazale 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. Studije na životinjama pokazale su embrio-fetalne toksične učinke pri izloženosti visokim dozama salmeterola. Nakon istovremene primjene dokazana je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije te nedovršena osifikacija okcipitalne kosti u štakora u kojih su primijenjeni glukokortikoidi u dozama za koje se zna da uzrokuju abnormalnosti. Ni salmeterol ksinafoat ni flutikazon propionat nisu pokazali ikakav potencijal genske toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Pomoćne komponente: laktoza monohidrat (sadrži proteine mlijeka).

6.2. Inkompatibilnosti

nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca

Lijek ne upotrebljavati nakon isteka roka trajanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kutija sa plastičnim dozatorom sa blister trakom sa 60 doza, 50/100 mcg

Kutija sa plastičnim dozatorom sa blister trakom sa 60 doza, 50/250 mcg

Kutija sa plastičnim dozatorom sa blister trakom sa 60 doza, 50/500 mcg

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište) :

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk, Citywest Business Campus,
Dublin 24, D24 YK11, Irska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet) :

Glaxo Wellcome Production,
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux, Francuska

Nositelj odobrenja:

Evropa Lijek Pharma d.o.o.,
Vlakovo 252, Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

SERETIDE Diskus (50 mcg+100 mcg)/doza, prašak za inhaliranje: 04-07.3-2-2900/22 od 18.10.2023.

SERETIDE Diskus (50 mcg+250 mcg)/doza, prašak za inhaliranje: 04-07.3-2-2901/22 od 18.10.2023.

SERETIDE Diskus (50 mcg+500 mcg)/doza, prašak za inhaliranje: 04-07.3-2-2902/22 od 18.10.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
18.10.2023.