

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni  
SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni  
SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena posamezna inhalacija zagotavlja dostavljeni odmerek (odmerek, iztisnjen iz ustnika) 47 mikrogramov salmeterola (kot salmeterolijevega ksinafoata) in 92, 231 ali 460 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza odmerjeni količini 50 mikrogramov salmeterola (kot salmeterolijevega ksinafoata) in 100, 250 ali 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, odmerjeni

Prašek je bele do skoraj bele barve, kristaliničen, vendar zelo droben.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### ASTMA

Če je uporaba kombiniranega zdravila (kombinacije dolgodelujočega agonista  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev in inhalacijskega kortikosteroida) primerna, je zdravilo SERETIDE DISKUS indicirano za redno zdravljenje astme pri:

- bolnikov, katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in občasno uporabo (po potrebi) kratkodelujočega inhalacijskega agonista  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev niso zadostno nadzorovani,  
ali
- bolnikov, katerih simptomi astme so že zadostno nadzorovani z uporabo obeh, inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev.

##### KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN (KOPB)

Zdravilo SERETIDE DISKUS je indicirano za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB (forsirani ekspiracijski volumen v 1. sekundi;  $FEV_1 < 60\%$  pričakovane normalne (pre-bronhodilatatorne) vrednosti) in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo signifikantne simptome bolezni kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Pot uporabe: za inhaliranje.

Bolnikom je treba pojasniti, da bo optimalna korist zdravila SERETIDE DISKUS dosežena le, če ga bodo uporabljali vsakodnevno, tudi takrat, ko nimajo simptomov bolezni.

Bolniki morajo biti pod rednim zdravniškim nadzorom, da bi jakost zdravila SERETIDE DISKUS, ki ga uporabljajo, ostala optimalna ves čas zdravljenja.

Bolnikom je treba predpisati jakost zdravila SERETIDE DISKUS, ki vsebuje odmerek flutikazonpropionata, primeren resnosti bolezni. Če posamezen bolnik potrebuje zdravljenje z odmerkom, ki je izven priporočenega režima odmerjanja, mu je treba predpisati primeren odmerek agonista  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev in/ali kortikosteroida.

Ko je astma nadzorovana, je treba zdravljenje znova oceniti in pretehtati, ali naj bolnik preide samo na inhalirani kortikosteroid. Med zmanjševanjem odmerka je treba bolnike redno spremljati.

## Priporočeni odmerki

### ASTMA

- ***Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši***

- En odmerek (en vdih) 50 mikrogramov salmeterola in 100 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan,

ali

- en odmerek (en vdih) 50 mikrogramov salmeterola in 250 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan,

ali

- en odmerek (en vdih) 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

**Odmerek je treba postopno zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost simptomov bolezni. Če se nadzorovanost simptomov vzdržuje z uporabo najmanjše jakosti kombinacije dvakrat na dan, se lahko v naslednji fazi zdravljenja poskusi z uporabo inhalacijskega kortikosteroida samega.**

Bolnikom, ki potrebujejo zdravljenje z dolgodelujočim agonistom  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev se alternativno lahko predpiše uporaba zdravila SERETIDE DISKUS enkrat na dan, če zdravnik meni, da bo s takšno uporabo nadzorovanost bolezni ostala zadovoljiva. V primeru uporabe zdravila enkrat na dan mora bolnik, ki ima simptome predvsem ponoči, uporabiti odmerek zdravila zvečer, bolnik, ki pa ima simptome predvsem podnevi, pa mora odmerek zdravila uporabiti zjutraj.

Pri odraslih ali mladostnikih z zmerno persistentno astmo (bolniki z vsakodnevnimi simptomi, vsakodnevno uporabo olajševalca in zmernim do hudim zmanjšanjem pretoka zraka), pri katerih je nujno treba doseči hitro nadzorovanost astme, se lahko razmisli o kratkotrajni poskusni uporabi zdravila SERETIDE DISKUS kot začetnega vzdrževalnega zdravljenja. V takšnih primerih je priporočeni začetni odmerek ena inhalacija 50 mikrogramov salmeterola in 100 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan. Ko je dosežena nadzorovanost astme, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in presoditi o primernosti zmanjšanja odmerka in zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Bolniki, pri katerih se odmerek zmanjša ali uvede zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom samim, morajo biti pod rednim zdravniškim nadzorom.

V primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev za opredelitev nadzora bolezni očitna korist pri začetnem vzdrževalnem zdravljenju, v primerjavi z uporabo inhalacijskega flutikazonpropionata

samega, ni bila dokazana. Pri večini bolnikov inhalacijski kortikosteroidi na splošno ostajajo zdravila prvega izbora. Zdravilo SERETIDE DISKUS ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme. Jakost zdravila SERETIDE DISKUS 50/100 mikrogramov ni primerna za odrasle in otroke s hudo astmo. Pri bolnikih s hudo astmo je pred uvedbo katerekoli fiksne kombinacije priporočljivo določiti ustrezni odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

#### *Pediatrična populacija*

- **Otroci, stari 4 leta in starejši**

- En odmerek (en vdih) 50 mikrogramov salmeterola in 100 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Največji dovoljeni odmerek flutikazonpropionata, ki ga lahko prejmejo otroci z zdravilom SERETIDE DISKUS je 100 mikrogramov dvakrat na dan.

- **Otroci, mlajši od 4 let**

Podatki o uporabi zdravila SERETIDE DISKUS pri otrocih, mlajših od 4 let, niso na voljo.

#### **KOPB**

- **Odrasli**

- En odmerek (en vdih) 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

#### Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatki o uporabi zdravila SERETIDE DISKUS pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

#### **Uporaba zdravila SERETIDE DISKUS**

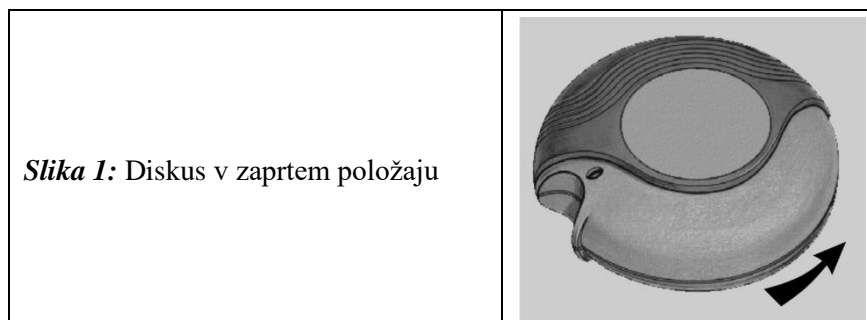
Bolnike je treba natančno poučiti o pravilni uporabi Diskusa.

Bolnik Diskus najprej odpre in ga s premikom vzmeti pripravi za uporabo. Ustnik nato vstavi med ustnici. Med inhalacijo se iz Diskua sprosti prašek, ki ga bolnik vdihne v pljuča. Po uporabi mora bolnik Diskus ustrezno zapreti. Števec odmerkov na Diskusu kaže število preostalih odmerkov.

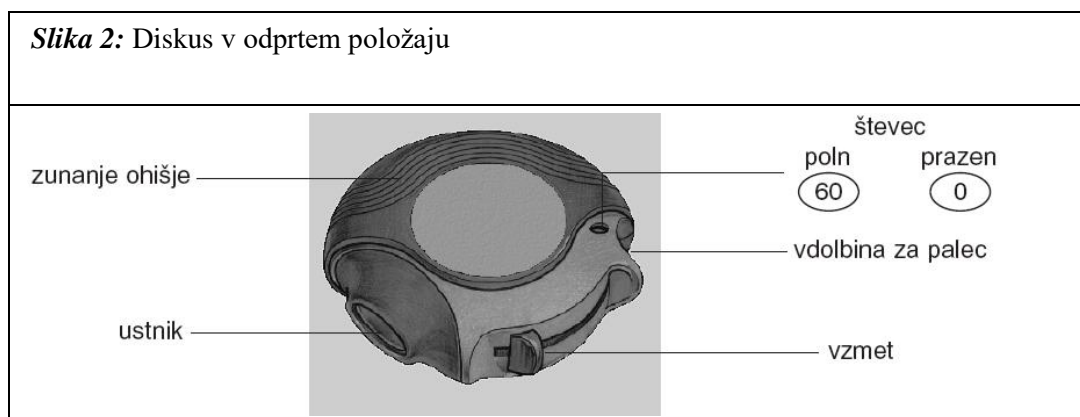
#### **NAVODILA ZA UPORABO DISKUSA**

##### **A. Opis Diskusa:**

Ko bolnik vzame Diskus iz škatle, je v zaprtem položaju.



Nov Diskus vsebuje 60 odmerkov zdravila. Števec odmerkov kaže število preostalih odmerkov zdravila.



Diskus vsebuje 60 posamezno zaščitene odmerkov zdravila v obliki praška za inhaliranje.

Vsak odmerek je natančno odmerjen in higiensko zaščiteno. Posebno vzdrževanje in ponovno polnjenje ni potrebno.

Števec odmerkov na vrhu Diskusa kaže število preostalih odmerkov. Številke od 5 do 0 so rdeče in opozarjajo, da je preostalo le še nekaj odmerkov zdravila.

## B. Delovanje Diskusa:

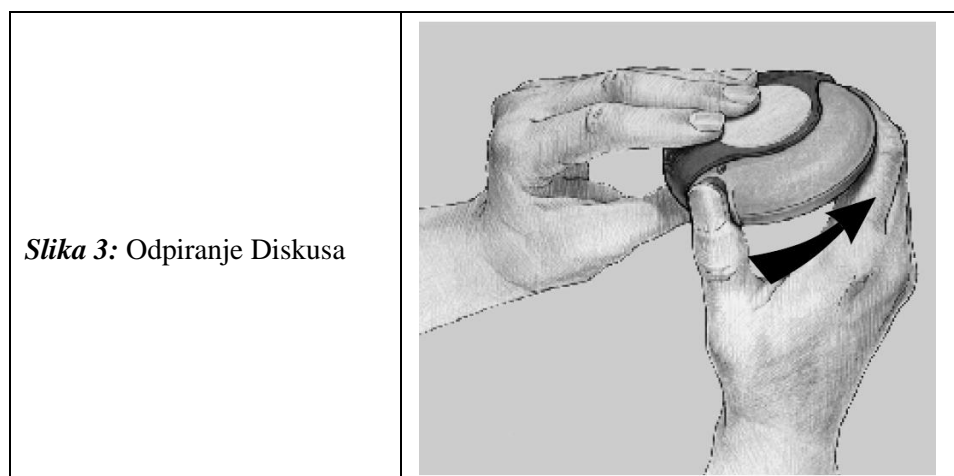
S potegom vzmeti v ustniku bolnik odpre majhno luknjico in s tem pripravi odmerek zdravila, ki ga nato lahko vdihne. Ko Diskus zapre, se vzmet avtomatično vrne v prvotni položaj in je tako pripravljena za pripravo naslednjega odmerka. Ko Diskusa bolnik ne uporablja, je zaščitena z ohišjem.

## C. Uporaba Diskusa:

Uporaba Diskusa je preprosta. Bolnik naj sledi petim korakom, ki so opisani v nadaljevanju:

### 1. Odpiranje Diskusa:

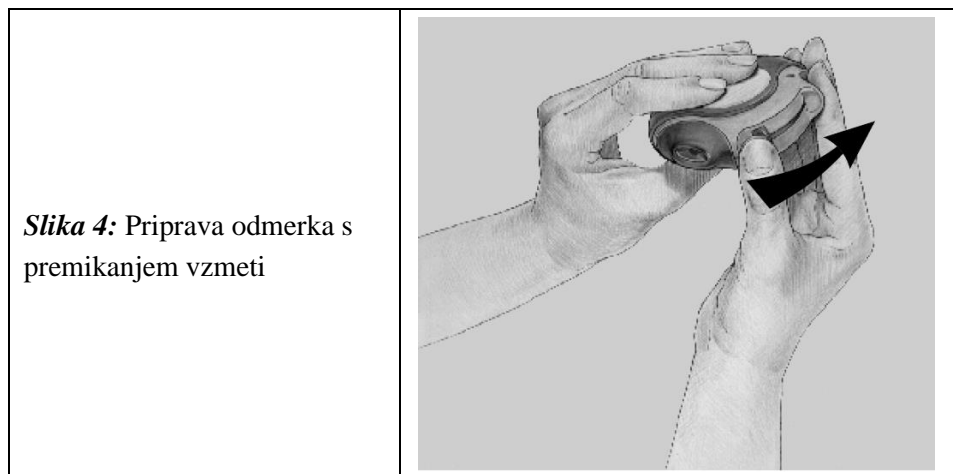
Diskus naj odpre tako, da ga z eno roko prime za ohišje, palec druge roke pa namesti v vdolbino za palec in ga nato potisne stran od sebe, kolikor je le mogoče (glejte *Slika 3*).



### 2. Priprava odmerka s premikanjem vzmeti

Diskus mora držati tako, da je ustnik obrnjen proti njemu. Vzmet naj potisne kolikor je le mogoče stran od sebe (dokler ne klikne) (glejte *Slika 4*). Diskus je sedaj pripravljen za uporabo. Vedno, ko bo potisnil vzmet nazaj, bo pripravil odmerek za inhaliranje. To pokaže tudi števec odmerkov.

Z vzmetjo se ne sme igrati, saj se lahko pri tem po nepotrebnem sprosti enega ali več odmerkov!



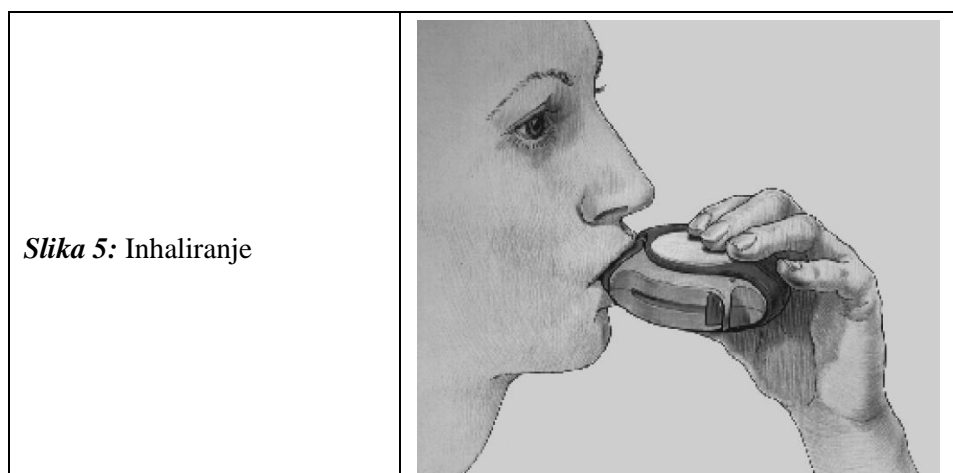
### 3. *Inhaliranje*

Za pravilno uporabo Diskusa je pomembno, da natančno upošteva naslednja navodila.

- Diskus naj drži stran od ust in izdihne kolikor le more.

**POMEMBNO:** Nikoli ne sme izdihniti v Diskus.

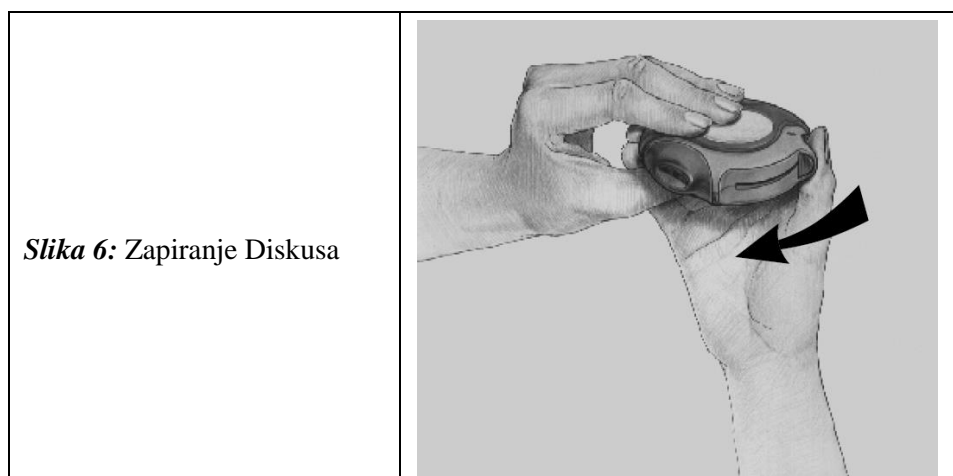
- Ustnik naj namesti med ustnici (glejte *Slika 5*). Enakomerno in globoko naj vdihne preko Diskusa (pri tem ne sme vdihniti skozi nos).
- Diskus naj odstrani iz ust.
- Dih naj zadrži še približno 10 sekund ali kolikor največ lahko.
- Počasi naj izdihne.



### 4. *Zapiranje Diskusa*

Diskus mora zapreti tako, da palec namesti v vdolbino za palec in ga nato približa k sebi, kolikor je le mogoče (glejte *Slika 6*).

Ko Diskus zapre, klikne. Vzmet se pri zapiranju avtomatično vrne v prvotni položaj, Diskus pa je tako pripravljen za ponovno uporabo.



## 5. *Splakovanje ust*

Usta naj splakne z vodo in izpljune.

Če ste bolniku predpisali, da mora vdihniti dva odmerka (enega za drugim), mora po inhaliranju prvega odmerka Diskus najprej zapreti in nato še enkrat ponoviti postopke, ki so opisani pod zaporednimi številkami od 1 do 4.

### **OPOZORILA:**

- Bolnik mora skrbeti, da je Diskus vedno suh.
- Če Diskusa ne uporablja, naj bo v zaprtem položaju.
- V Diskus ne sme nikoli izdihniti.
- Vzmet naj premakne le, če je pripravljen za inhalacijo odmerka.
- Predpisanih odmerkov ne sme prekoračiti.
- Diskus naj shranjuje nedosegljivo otrokom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravila SERETIDE DISKUS se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme. V takšnih primerih morajo bolniki uporabiti kratkodelujoči bronhodilatator s hitrim začetkom delovanja. Bolnike je treba poučiti, da morajo imeti svoj inhalator za lajšanje akutnih astmatičnih napadov (akutnih poslabšanj astme) vedno na voljo.

Zdravljenja z zdravilom SERETIDE DISKUS se ne sme uvesti med akutnim poslabšanjem astme oziroma če bolezen pomembno in hitro napreduje.

Med zdravljenjem z zdravilom SERETIDE DISKUS se lahko pojavijo resni neželeni učinki, povezani z astmo, in poslabšanja astme. Bolnikom je treba pojasniti, da naj v takšnih primerih nadaljujejo z uporabo zdravila, vendar pa naj poiščejo zdravniško pomoč, če simptomi astme ostanejo nenadzorovani ali se po začetku uporabe zdravila SERETIDE DISKUS poslabšajo.

Večja potreba po uporabi zdravila za olajšanje (kratkodelujočega bronhodilatatorja) ali manjši odziv na zdravilo za olajšanje kažeta na slabšo nadzorovanost bolezni. Takšni bolniki potrebujejo ustrezno zdravniško obravnavo.

Nenadno in progresivno poslabšanje nadzorovanosti astme je lahko življenjsko ogrožujoče. Takšni bolniki potrebujejo urgentno zdravniško oskrbo. Morda bo potrebno zdravljenje z večjim odmerkom kortikosteroida.

Ko je dosežena nadzorovanost simptomov astme je treba presoditi o primernosti postopnega zmanjšanja odmerka zdravila SERETIDE DISKUS. Pomembno je, da so bolniki po zmanjšanju odmerka pod rednim zdravniškim nadzorom. Uporablja naj se najnižji še učinkoviti odmerek zdravila SERETIDE DISKUS (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi je indicirano za zdravljenje bolnikov s KOPB, ki se srečujejo s poslabšanji. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se simptomi ob uporabi zdravila SERETIDE DISKUS poslabšajo.

Pri bolnikih z astmo se zaradi nevarnosti poslabšanj zdravljenje z zdravilom SERETIDE DISKUS ne sme prekiniti nenadoma. Odmerek zdravila je treba zmanjševati postopoma, pod zdravniškim nadzorom. Tudi pri bolnikih s KOPB je opustitev zdravljenja lahko povezana s simptomatsko dekompenzacijo in mora zato potekati pod zdravniškim nadzorom.

Tako kot vsa inhalacijska zdravila, ki vsebujejo kortikosteroide, je treba tudi zdravilo SERETIDE DISKUS uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ali glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihal. Nemudoma je treba uvesti ustrezno zdravljenje, če je potrebno.

Zdravilo SERETIDE DISKUS lahko pri visokih terapevtskih odmerkih v redkih primerih povzroči aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter blago prehodno zmanjšanje serumskega kalija. Zdravilo SERETIDE DISKUS je treba zato uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hujšo kardiovaskularno bolezen ali motnje srčnega ritma in pri bolnikih s sladkorno boleznijo, hipertiroidizmom (tirotoksikozo), nezdravljeno hipokaliemijo ali predispozicijo za nizke vrednosti serumskega kalija.

Zelo redko so poročali o povečanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradoksn bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega in težkega dihanja takoj po uporabi odmerka. Paradoksn bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila SERETIDE DISKUS je treba nemudoma opustiti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti druge oblike zdravljenja.

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z  $\beta_2$  agonisti, npr. tremorju, palpitacijah in glavobolu, ki pa so ponavadi prehodni in se med rednim zdravljenjem zmanjšajo.

Sistemski učinki se lahko pojavijo pri zdravljenju s katerikoli inhalacijskim kortikosteroidom, še posebej v primeru velikih odmerkov, predpisanih za daljše obdobje. Verjetnost pojava sistemskih učinkov pa je vendarle veliko manjša kot pri zdravljenju s peroralnimi kortikosteroidi. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zmanjšanje kostne gostote, katarakto in glavkom. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih) (glejte podnaslov Pediatrična populacija, spodaj, za informacije o sistemskih učinkih inhaliranih kortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih). **Pomembno je torej, da so bolniki pod rednim zdravniškim nadzorom, in da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost bolezni.**

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z visokimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko posledično povzroči supresijo nadledvične žleze in akutno adrenalno krizo. Zelo redko so poročali tudi o primerih pojava supresije nadledvične žleze in akutne adrenalne krize pri bolnikih, ki so se zdravili s flutikazonpropionatom v odmerkih od 500 do < 1.000 mikrogramov. Okoliščine, v katerih lahko pride do pojava akutne adrenalne krize, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršnokoli nenadno zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni in lahko vključujejo anoreksijo, abdominalno bolečino, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzeo, bruhanje, hipotenzijo, zmanjšano stopnjo zavesti, hipoglikemijo in epileptične napade. Med obdobjem stresa ali načrtovanega kirurškega posega bo morda potrebno dodatno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Zaradi koristi zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom se zmanjša potreba po zdravljenju s peroralnimi kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s peroralnimi kortikosteroidi, pa lahko tveganje za okvarjeno adrenalno rezervo traja še znaten čas. Zato je treba te bolnike zdraviti posebno previdno in jim redno kontrolirati delovanje nadledvične skorje. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov. Takšno možnost rezidualne okvare je treba vedno upoštevati pri urgentnih in načrtovanih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres. Morda bo potrebno ustrezno kortikosteroidno zdravljenje. Pred načrtovanimi posegi bo o obsegu okvare nadledvične žleze morda treba pridobiti mnenje ustreznega specialista.

Ritonavir lahko znatneje poveča koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Sočasni uporabi se je torej treba izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih neželenih učinkov. Večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov obstaja tudi pri uporabi flutikazonpropionata v kombinaciji z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

Sočasna uporaba sistema ketokonazola bistveno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih učinkov (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 se je zato treba izogibati, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo SERETIDE DISKUS vsebuje laktozo (do 12,5 miligramov/odmerek). Pri osebah, intolerantnih za laktozo, takšna količina običajno ne povzroča težav.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev



k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

### Pediatrična populacija

Tveganje sistemskih učinkov je lahko še zlasti veliko pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ki prejemajo visoke odmerke flutikazonpropionata (običajno  $\geq 1.000$  mikrogramov/dan). Pojavijo se lahko sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo visokih odmerkov. Med možnimi sistemskimi neželenimi učinki so Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, akutna adrenalna kriza in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo. Razmisliti je treba o napotitvi otroka ali mladostnika k pediatričnemu pulmologu.

Otrokom je med dolgotrajnim zdravljenjem z inhalacijskimi kortikosteroidi priporočljivo redno nadzirati telesno višino. **Odmerek inhalacijskega kortikosteroida je treba zmanjšati na najmanjši odmerek, ki učinkovito nadzoruje simptome astme.**

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$  lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek salmeterola. Izogibati se je treba uporabi tako neselektivnih kot selektivnih antagonistov  $\beta$  adrenergičnih receptorjev, razen v primerih, ko je njihova uporaba utemeljena in nujno potrebna. Zdravljenje z  $\beta_2$  agonistom lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Posebna previdnost je potrebna pri akutni hudi astmi, saj sočasno zdravljenje s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki lahko stopnjuje ta učinek.

Sočasna uporaba drugih zdravil z  $\beta$  adrenergičnim delovanjem ima lahko aditiven učinek.

### **Flutikazonpropionat**

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene zelo nizke koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in visokega sistema očistka s citokromom CYP3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije s flutikazonpropionatom so zato malo verjetne.

Pri zdravih osebah, ki so v študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili prejemale flutikazonpropionat intranazalno, so ugotovili, da so se zaradi ritonavirja (zelo močan zaviralec citokroma CYP3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan plazemske koncentracije flutikazonpropionata povečale za več stokrat, serumske koncentracije kortizola pa posledično znatno zmanjšale. Za inhalacijski flutikazonpropionat podatki sicer niso na voljo, vendar pa lahko pričakujemo znatno povečane vrednosti flutikazonpropionata v plazmi. Poročali so o primerih Cushingovega sindroma in supresije nadledvične žleze. Sočasni uporabi flutikazonpropionata in ritonavirja se je torej treba izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad povečanim tveganjem za pojav sistemskih glukokortikoidnih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili vključeni v manjšo študijo, so ugotovili, da se je zaradi ketokonazola (nekoliko manj močan zaviralec CYP3A4) izpostavljenost flutikazonpropionatu po eni sami inhalaciji slednjega povečala za 150 %. To je imelo za posledico močnejše zmanjšanje kortizola v plazmi kot pa pri uporabi flutikazonpropionata samega. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4, kot so itrakonazol in zdravila, ki vsebujejo kobicistat, ter z zmernimi zaviralci CYP3A, na primer eritromicin, se tudi pričakuje, da se bosta sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov povečala. Kombinacijam se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno večje tveganje za neželene učinke sistemskih kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede neželenih učinkov sistemskih kortikosteroidov.

## **Salmeterol**

### **Močni zaviralci CYP3A4**

Sočasna 7-dnevna uporaba ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v inhalaciji dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih bistveno povečala plazemsko izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje  $C_{max}$  in 15-kratno povečanje AUC). To lahko poveča incidenco drugih sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij) v primerjavi z zdravljenjem samo s salmeterolom ali samo s ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčno frekvenco in koncentracijo glukoze ali kalija v krvi ni bilo. Sočasna uporaba s ketokonazolom ni podaljšala eliminacijskega razpolovnega časa salmeterola in tudi ni povečala kopičenja salmeterola po večkratnem odmerjanju.

Sočasni uporabi ketokonazola se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno večje tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Verjetno obstaja podobno tveganje medsebojnega delovanja z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z itraconazolom, telitromicinom, ritonavirjem).

### **Zmerni zaviralci CYP3A4**

Sočasna 6-dnevna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v inhalaciji dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih malenkostno, statistično nepomembno povečala izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje  $C_{max}$  in 1,2-kratno povečanje AUC). Med sočasno uporabo z eritromicinom ni bilo nobenih resnih neželenih učinkov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Plodnost**

Podatkov pri človeku ni, študije na živalih pa niso pokazale vplivov salmeterola ali flutikazonpropionata na plodnost.

### **Nosečnost**

Večje število podatkov o uporabi salmeterola ali flutikazonpropionata pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njuno malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja po uporabi agonistov  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo SERETIDE DISKUS se sme nosečnicam predpisati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnimkoli možnim tveganjem za plod.

Nosečnicam se sme predpisati le najmanjši še učinkovit odmerek flutikazonpropionata, ki še zagotavlja zadovoljivo nadzorovanost astme.

### **Dojenje**

Ni znano, ali se salmeterol, flutikazonpropionat ali njuni presnovki izločajo v mleku doječih mater. Študije so pokazale, da se salmeterol, flutikazonpropionat in njuni presnovki izločajo v mleku doječih podgan.

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Seretide Diskus, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Seretide Diskus nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

Zdravilo SERETIDE DISKUS vsebuje salmeterol (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in flutikazonpropionat, zato lahko pričakujemo vrsto in resnost neželenih reakcij, ki so povezane z vsako posamezno učinkovino. Zaradi sočasne uporabe obeh zdravilnih učinkovin, se dodatni neželeni učinki niso pojavili.

Neželeni učinki, ki so bili povezani z uporabo salmeterola/flutikazonpropionata so navedeni v nadaljevanju glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), ter neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz podatkov kliničnih preskušanj. Incidenca pri placebo ni upoštevana.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza ustne votline in žrela pljučnica (pri bolnikih s KOPB) bronhitis kandidoza požiralnika	pogosti pogosti <sup>1,3,5</sup> pogosti <sup>1,3</sup> redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije z naslednjimi manifestacijami: preobčutljivostne kožne reakcije angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem) respiratorni simptomi (dispnea) respiratorni simptomi (bronhospazem) anafilaksijske reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	občasni redki občasni redki redki
Bolezni endokrinega sistema	Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti	redki <sup>4</sup>
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija hiperglikemija	pogosti <sup>3</sup> občasni <sup>4</sup>
Psihiatrične motnje	anksioznost motnje spanja vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih) potrtost, agresivnost (pretežno pri otrocih)	občasni občasni redki ni znano

Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti <sup>1</sup>
	tremor	občasni
Očesne bolezni	katarakta	občasni
	glavkom	redki <sup>4</sup>
	zamegljen vid	ni znano <sup>4</sup>
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	tahikardija	občasni
	aritmije (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami)	redki
	atrijska fibrilacija	občasni
	angina pectoris	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis	zelo pogosti <sup>2,3</sup>
	draženje žrela	pogosti
	hripavost/disfonija	pogosti
	sinusitis	pogosti <sup>1,3</sup>
	paradokсни bronhospazem	redki <sup>4</sup>
Bolezni kože in podkožja	kontuzije	pogosti <sup>1,3</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	pogosti
	zlomi kosti zaradi poškodb	pogosti <sup>1,3</sup>
	artralgija	pogosti
	mialgija	pogosti

1. Pogosta poročila pri placebu
2. Zelo pogosta poročila pri placebu
3. Poročila v 3 letih v študiji pri bolnikih s KOPB
4. Glejte poglavje 4.4
5. Glejte poglavje 5.1

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev, kot so tremor, palpitacije in glavobol. Običajno so bili prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega in težkega dihanja takoj po uporabi odmerka. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Seretide Diskus je treba takoj prekiniti, opraviti ponoven pregled bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Zaradi flutikazonpropionata se lahko pri posameznih bolnikih pojavi hripavost in kandidoza (soor) ustne votline in žrela ter redko požiralnika. Oboje, hripavost in pojavnost kandidoze ustne votline in žrela, se lahko ublaži z izpiranjem ust z vodo in/ali z umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatska kandidoza ustne votline in žrela se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom SERETIDE DISKUS, zdravi s topikalnimi protiglivičnimi zdravili.

#### Pediatrična populacija

Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze in zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih se lahko pojavijo anksioznost, motnje spanja in vedenjske spremembe vključno s hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja zdravila SERETIDE DISKUS med kliničnimi preskušanji ni, vendar pa so v nadaljevanju podani podatki o prevelikem odmerjanju posamezne zdravilne učinkovine.

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, zvišanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če se mora zdravljenje z zdravilom SERETIDE DISKUS prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev, bo morda treba zagotoviti ustrezno nadomestno zdravljenje s kortikosteroidom. Lahko se pojavi tudi hipokaliemija, zato je treba kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Morda bo potrebno nadomeščanje kalija.

**Akutno:** Akutna uporaba inhalacijskega flutikazonpropionata v odmerkih, ki so večji od priporočenih, lahko povzroči začasno supresijo nadledvične žleze. Nujni ukrepi zaradi tega običajno niso potrebni, saj se delovanje nadledvične žleze v nekaj dneh povrne, kar se lahko ugotovi z merjenjem koncentracije kortizola v plazmi.

**Kronično** preveliko odmerjanje inhalacijskega flutikazonpropionata: Kontrolirati je treba adrenalne rezerve; potrebno je lahko zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom. Po stabilizaciji je treba nadaljevati zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom v priporočenem odmerku. Glejte poglavje 4.4: tveganje za supresijo nadledvične žleze.

V primeru akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata je treba zdravljenje z zdravilom SERETIDE nadaljevati v ustreznem odmerku za obvladanje simptomov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, Adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov, oznaka ATC: R03AK06

### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo SERETIDE DISKUS kot zdravilni učinkovini vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različen mehanizem delovanja. V nadaljevanju je predstavljen mehanizem delovanja vsake posamezne učinkovine.

#### Salmeterol

Salmeterol je dolgodelujoči (12 ur) selektivni agonist  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev z dolgo stransko verigo, ki se veže na zunanji segment receptorja.

Salmeterol povzroča dolgotrajnejšo bronhodilatacijo (najmanj 12-urno) kot se jo doseže s priporočenimi odmerki običajnih kratkodelujočih agonistov  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev.

#### Flutikazonpropionat

Inhalacijski flutikazonpropionat ima pri priporočenih odmerkih v pljučih močan glukokortikoidni protivnetni učinek, s posledično ublažitvijo simptomov in zmanjšanjem števila poslabšanj astme, ter manj neželenih učinkov v primerjavi s sistemsko uporabo kortikosteroidov.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Klinična preskušanja salmeterol/flutikazonpropionata pri zdravljenju astme

V dvanajstmesečni študiji (GOAL; "Gaining Optimal Asthma Control"), v katero je bilo vključenih 3.416 odraslih in mladostnikov s persistentno astmo so varnost in učinkovitost salmeterol/flutikazonpropionata primerjali z uporabo inhalacijskega kortikosteroida (flutikazonpropionat) samega, da bi tako ugotovili dosegljivost ciljev zdravljenja astme. Zdravljenje se je stopnjevalo vsakih 12 tednov, dokler ni bil dosežen popoln nadzor\*\* ali najvišji odmerek v študiji uporabljenega zdravila. Študija GOAL je pokazala, da je bil s salmeterol/flutikazonpropionatom dosežen nadzor astme pri večjem številu bolnikov kot pa pri zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom samim. V primerjavi z inhalacijskim kortikosteroidom samim so bili tudi učinki zdravljenja s salmeterol/flutikazonpropionatom na splošno doseženi prej in pri nižjem odmerku inhalacijskega kortikosteroida.

S salmeterol/flutikazonpropionatom je bila dobra urejenost astme dosežena hitreje kot z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Pri 50 % oseb je bil prvi posamezni teden z dobro urejenostjo dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterol/flutikazonpropionatom oziroma po 37 dneh zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom. Pri podskupini bolnikov z astmo, ki se predhodno še niso zdravili s kortikosteroidi, je bil posamezni teden z dobro urejenostjo dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterol/flutikazonpropionatom oziroma po 23 dneh zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom.

Povzetek rezultatov študije:

<b>Odstotek bolnikov pri katerih je bila dosežena dobra nadzorovanost* (DN) oziroma popoln nadzor** (PN) astme po 12 mesecih</b>		
	<b>salmeterol/ flutikazonpropionat</b>	<b>flutikazonpropionat</b>

Zdravljenje pred vključitvijo v študijo				
	DN	PN	DN	PN
<b>Brez inhalacijskega kortikosteroida</b> (le kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nizki odmerek inhalacijskega kortikosteroida</b> (≤ 500 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Srednji odmerek inhalacijskega kortikosteroida</b> (> 500-1.000 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Skupni rezultati po vseh 3 stopnjah zdravljenja</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Dobra nadzorovanost (DN) astme: ≤ 2 dni z oceno simptomov nad 1 (ocena simptomov 1 je opredeljena kot "eno kratkotrajno obdobje simptomov v teku dneva") uporaba kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta na ≤ 2 dni in ≤ 4-krat/teden, ≥ 80 % predvidene ga jutranjega največjega ekspiracijskega pretoka, in brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi terjali spremembo zdravljenja.

\*\*Popoln nadzor (PN) astme: brez simptomov, brez uporabe kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ≥ 80 % predvidenega jutranjega največjega ekspiracijskega pretoka, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi terjali spremembo zdravljenja.

Rezultati te študije kažejo, da se pri bolnikih z zmerno persistentno astmo, pri katerih je treba hitro doseči nadzorovanost astme, za začetno vzdrževalno zdravljenje lahko uporabi salmeterol/flutikazonpropionat v odmerku 50/100 mikrogramov dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Dvojno slepa, randomizirana študija vzporednih skupin, izvedena pri 318 bolnikih s persistentno astmo, starih ≥ 18 let, je ovrednotila varnost in prenašanje uporabe dvojnega odmerka salmeterol/flutikazonpropionata dvakrat na dan v trajanju dveh tednov. Študija je pokazala, da se je pri podvojitvi odmerka posamezne jakosti salmeterol/flutikazonpropionata v času do 14 dni nekoliko povečala pojavnost z agonisti adrenergičnih receptorjev beta povezanih neželenih učinkov (tremor; 1 bolnik [1 %] vs 0, palpitacije; 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], mišični krči; 6 [3 %] vs 1 [< 1 %]), pojavnost z inhalacijskimi kortikosteroidi povezanih neželenih učinkov (npr. oralna kandidoza; 6 [6 %] vs 16 [8 %], hripavost 2 [2 %] vs 4 [2 %]) pa je ostala podobna kot pri uporabi ene inhalacije dvakrat na dan. Pri odločanju za podvojitev odmerka salmeterol/flutikazonpropionata pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkotrajno zdravljenje (do 14 dni) z inhalacijskim kortikosteroidom, mora zdravnik upoštevati možnost nekoliko večje pojavnosti z agonisti adrenergičnih receptorjev beta povezanih neželenih učinkov.

## Astma

### Multicentrično preskušanje salmeterola pri zdravljenju astme (SMART; "The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial")

Preskušanje SMART (*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*) je bila 28-tedenska študija v ZDA, ki je ocenjevala varnost salmeterola v primerjavi s placebom, ki je bil dodan običajnemu zdravljenju, pri odraslih in mladostnikih. Čeprav ni bilo značilnih razlik v primarno opazovanem

dogodku, ki je obsegal skupno število smrti zaradi dihalnih vzrokov in smrtno nevarnih dogodkov zaradi dihalnih vzrokov, je študija pokazala značilno več z astmo povezanih smrti pri bolnikih, zdravljenih s salmeterolom (13 smrti med 13.176 bolniki, ki so prejeli salmeterol, in 3 smrti med 13.179 bolniki, ki so prejeli placebo). Študija ni bila načrtovana za oceno vpliva sočasne uporabe inhalacijskih kortikosteroidov in izhodiščno je uporabo IGK navajalo le 47 % preiskovancev.

#### Varnost in učinkovitost kombinacije salmeterol-FP v primerjavi s samim FP pri astmi

Izvedli so dve multicentrični, 26-tedenski študiji za primerjavo varnosti in učinkovitosti kombinacije salmeterol-FP v primerjavi s samim FP: eno pri odraslih in mladostnikih (preskušanje AUSTRI) in drugo pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 11 let (preskušanje VESTRI). Preiskovanci v obeh študijah so imeli zmerno do hudo persistentno astmo in anamnezo z astmo povezanih sprejemov v bolnišnico ali poslabšanj astme v zadnjem letu. Primarni cilj obeh študij je bil ugotoviti, ali je dodatek LABA zdravljenju z IGK (salmeterol-FP) neinferioren samemu IGK (FP), kar zadeva tveganje za resne z astmo povezane dogodke (z astmo povezan sprejem v bolnišnico, endotrahealna intubacija oz. smrt). Sekundarni cilj učinkovitosti v teh dveh študijah je bilo ovrednotenje, ali je kombinacija IGK/LABA (salmeterol-FP) superiorna zdravljenju s samim IGK (FP), kar zadeva huda poslabšanja astme (opredeljena kot poslabšanje astme, ki zahteva vsaj 3-dnevno uporabo sistemski kortikosteroidov, ali z astmo povezan sprejem v bolnišnico oz. pregled na oddelku za nujno pomoč s potrebo po sistemskih kortikosteroidih).

Skupno je bilo v preskušanju AUSTRI randomiziranih in je prejelo zdravljenje 11.679 preiskovancev, v preskušanju VESTRI pa 6.208 preiskovancev. Kar zadeva primarni opazovani dogodek varnosti, je bila v obeh preskušanjih dosežena neinferiornost (glejte spodnjo preglednico).

Resni z astmo povezani dogodki v 26-tedenskih preskušanjih AUSTRI in VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP sam (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP sam (n = 3.101)
Sestavljeni opazovani dogodek (z astmo povezan sprejem v bolnišnico, endotrahealna intubacija-ali smrt)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Razmerje ogroženosti salmeterol-FP/FP (95 % IZ)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
Z astmo povezan sprejem v bolnišnico	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

<sup>a</sup> Če je bila zgornja meja 95-odstotnega intervala ocene relativnega tveganja manj kot 2,0, je bila s tem ugotovljena neinferiornost.

<sup>b</sup> Če je bila zgornja meja 95-odstotnega intervala ocene relativnega tveganja manj kot 2,675, je bila s tem ugotovljena neinferiornost.

Kar zadeva sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti, je bilo v obeh študijah s salmeterolom-FP ugotovljeno zmanjšanje časa do prvega poslabšanja astme v primerjavi s FP, vendar je bila razlika statistično značilna le v preskušanju AUSTRI:



	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP sam (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP sam (n = 3.101)
Število preiskovancev s poslabšanjem astme	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Razmerje ogroženosti salmeterol-FP/FP (95 % IZ)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

### Pediatrična populacija:

V preskušanju SAM101667 pri 158 otrocih, starih od 6 do 16 let s simptomatsko astmo, je bila kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat za obvladanje simptomov in ureditev pljučne funkcije enako učinkovita kot podvojitev odmerka flutikazonpropionata. Ta študija ni bila načrtovana za preučitev vpliva na poslabšanja.

Opravljeno je bilo 12-tedensko preskušanje pri otrocih, starih od 4 do 11 let [n = 257], ki so prejeli ali salmeterol/flutikazonpropionat 50/100 ali 50 mikrogramov salmeterola + 100 mikrogramov flutikazonpropionata, oboje dvakrat na dan. V obeh skupinah so ugotovili 14 % povečanje največjega ekspiracijskega pretoka zraka ter izboljšanje ocene simptomov in uporabe rešilnega salbutamola. Med obema preiskovanima skupinama ni bilo razlik. Med obema preiskovanima skupinama tudi ni bilo razlik v parametrih varnosti.

V 12-tedenskem preskušanju pri otrocih, starih od 4 do 11 let [n = 203], randomiziranih v študijo vzporednih skupin, ki so imeli persistentno astmo in so bili simptomatski med uporabo inhaliranega kortikosteroida, je bil primarni cilj ocena varnosti. Otroci so dobivali ali salmeterol/flutikazonpropionat (50/100 mikrogramov) ali flutikazonpropionat (100 mikrogramov) sam dvakrat na dan. Dva otroka, ki sta dobivala salmeterol/flutikazonpropionat, in 5 otrok, ki so dobivali samo flutikazonpropionat, so umaknili zaradi poslabšanja astme. Po 12 tednih noben otrok v nobeni od obeh preiskovanih skupin ni imel nenormalno nizkega 24-urnega izločanja kortizola v urinu. Med preiskovanima skupinama ni bilo drugih razlik v varnostnem profilu.

### Klinična preskušanja salmeterol/flutikazonpropionata pri zdravljenju KOPB

TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) je bila tri leta trajajoča študija, katere cilj je bil pri bolnikih s KOPB oceniti učinek zdravljenja z zdravilom SERETIDE DISKUS 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, s salmeterol Diskusom 50 mikrogramov dvakrat na dan, s flutikazon propionat (FP) Diskusom 500 mikrogramov dvakrat na dan ali s placebom na umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s KOPB. Bolniki z zmerno do hudo KOPB z izhodiščnim (pred uporabo bronhodilatatorja) FEV<sub>1</sub> < 60% pričakovane normalne vrednosti so bili randomizirano razporejeni v dvojno slepe skupine. V času študije je bilo bolnikom dovoljeno uporabljati običajna zdravila za zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgo delujočih bronhodilatatorjev in dolgo delujočih sistemskih kortikosteroidov. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, če so študijsko zdravilo morda prenehali jemati. Primarni cilj študije je bil ugotoviti zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih uporabe salmeterol/flutikazonpropionata v primerjavi s placebom.

	<b>placebo</b> N=1524	<b>salmeterolijev</b> <b>ksinafoat 50</b> N=1521	<b>FP 500</b> N=1534	<b>SERETIDE</b> <b>DISKUS 50/500</b> N=1533
Umrljivost zaradi vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom, (IZ) p-vrednost	/	0,879 (0,73 do 1,06)  0,180	1,060 (0,89 do 1,27)  0,525	0,825 (0,68 do 1,00)  0,052 <sup>1</sup>
razmerje tveganja Seretide 50/500 v primerjavi s posameznimi komponentami (IZ) p-vrednost	/	0,932 (0,77 do 1,13)  0,481	0,774 (0,64 do 0,93)  0,007	/

IZ – interval zaupanja

<sup>1</sup> p-vrednost je neznačilna po 2 vmesnih analizah primerjave primarne učinkovitosti iz log-rank testa, stratificiranega glede na kadilski status

Izkazan je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterol/flutikazonpropionatom, v primerjavi s placebom po 3 letih, kljub temu pa ni dosegel nivoja statistične razlike pri vrednosti  $p \leq 0,05$ .

Odstotek bolnikov, ki so v teku 3 let umrli zaradi s KOPB povezanih vzrokov, je znašal 6,0% pri placebo, 6,1% pri salmeterolijevem ksinafoatu, 6,9% pri FP in 4,7% pri salmeterol/flutikazonpropionatu.

Srednje število zmernih do hudih poslabšanj na leto se je signifikantno značilno zmanjšalo pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s salmeterolom, flutikazonpropionatom in placebom (srednja vrednost v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazonpropionat je 0,85 v primerjavi z 0,97 v skupini, ki je prejela salmeterol, 0,93 v skupini ki je prejela flutikazonpropionat in 1,13 v placebo skupini). Te podatke lahko prevedemo kot zmanjšanje števila zmernih do hudih poslabšanj za 25% (95% IZ 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) v primerjavi s placebom. Salmeterol/flutikazonpropionat je v primerjavi s salmeterolijevim ksinafoatom zmanjšal število poslabšanj za 12% (95% IZ 5% do 19%;  $p = 0,002$ ) in v primerjavi s FP za 9% (95% IZ 1% do 16%;  $p = 0,024$ ). Salmeterolijev ksinafoat in FP sta v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala število poslabšanj, in sicer salmeterolijev ksinafoat za 15% (95% IZ 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) in FP za 18% (95% IZ 11% do 24%;  $p < 0,001$ ) FP.

Z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), je bila v primerjavi s placebom izboljšana pri vseh oblikah aktivnega zdravljenja. Povprečna vrednost izboljšanja v dobi 3 let za salmeterol/flutikazonpropionat je v primerjavi s placebom znašala -3,1 enote (95% IZ -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ). V primerjavi s salmeterolijevim ksinafoatom je izboljšanje znašalo -2,2 enoti ( $p < 0,001$ ) in v primerjavi s FP -1,2 enoti ( $p = 0,017$ ). Zmanjšanje -4 enote velja kot klinično pomembno.

Ocenjena triletna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka zdravila je bila za placebo 12,3%, za salmeterolijev ksinafoat 13,3%, za FP 18,3% in za salmeterol/flutikazonpropionat 19,6% (razmerje tveganja za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebom: 1,64; 95% IZ 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Porasta s pljučnico povezanih smrti ni bilo; v času zdravljenja je bilo število primarno pljučnici pripisanih smrti sledeče: 7 pri placebo, 9 pri salmeterolijevem ksinafoatu, 13 za FP in 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Ni bilo statistično pomembne razlike v verjetnosti za zlom kosti (5,1% placebo, 5,1% salmeterolijev ksinafoat, 5,4% FP in 6,3% salmeterol/flutikazonpropionat); razmerje

tveganja za zdravilo SERETIDE DISKUS v primerjavi s placebom: 1,22 (95% IZ: 0,87 do 1,72, p=0,248.

S placebom nadzorovana klinična preskušanja, ki so trajala 6 oziroma 12 mesecev, so pokazala, da se z redno uporabo zdravila SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/500 mikrogramov izboljša pljučna funkcija, ublaži zasoplost in zmanjša pogostnost uporabe olajševalca.

Študiji SCO40043 in SCO100250 sta bili randomizirani, dvojno slepi, replicirani študiji vzporednih skupin. Primerjali sta vpliv zdravila SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki v Evropski uniji ni odobren za zdravljenje KOPB) z vplivom salmeterola 50 mikrogramov dvakrat na dan na letni delež zmernih/hudih poslabšanj pri bolnikih s KOPB, ki so imeli FEV1 manj kot 50 % predvidenega in anamnezo poslabšanj. Zmerna/huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanje simptomov, ki je zahtevalo zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki ali sprejem v bolnišnico.

Preskušanje je imelo 4-tedensko obdobje uvajanja. Med obdobjem uvajanja so vsi bolniki odprto prejeli salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov za standardizacijo farmakoterapije KOPB in stabilizacijo bolezni pred randomizacijo v 52-tedensko obdobje slepljenega raziskovanega zdravila. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na salmeterol/FP 50 mikrogramov/250 mikrogramov (celotni ITT n = 776) ali salmeterol (celotni ITT n = 778). Pred obdobjem uvajanja so bolniki prenehali uporabljati predhodna zdravila za KOPB razen kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Med obdobjem zdravljenja ni bila dovoljena sočasna uporaba inhaliranih dolgodelujočih bronhodilatatorjev (agonistov  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev, antiholinergikov), kombiniranih zdravil z ipratropijem in salbutamolom, peroralnih agonistov  $\beta_2$ -adrenergičnih receptorjev in pripravkov teofilina. Za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB je bila dovoljena uporaba peroralnih kortikosteroidov in antibiotikov s specifičnimi smernicami za njihovo uporabo.

Rezultati obeh študij so pokazali, da je zdravljenje s salmeterol/flutikazonpropionatom 50/250 doseglo statistično značilno manjši letni delež zmernih/hudih poslabšanj KOPB kot zdravljenje s salmeterolom (SCO40043: 1,06 in 1,53 na preiskovanca na leto, razmerje deležev 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ): od 0,58 do 0,83, p < 0,001; SCO100250: 1,10 in 1,59 na preiskovanca na leto, razmerje deležev 0,70, 95 % IZ: od 0,58 do 0,83, p < 0,001). Izsledki glede sekundarnih mer učinkovitosti (čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja, letni delež poslabšanj, ki so zahtevala peroralne kortikosteroide, in predodmerni jutranji (dopoldanski) FEV<sub>1</sub>) so bili značilno v korist salmeterol/flutikazonpropionata 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan pred salmeterolom. Značilnosti neželenih učinkov so bile v skupini s salmeterol/flutikazonpropionatom 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan podobne kot v skupini s salmeterolom, z izjemo večje incidence pljučnic in znanih lokalnih učinkov (kandidoze in disfonije). S pljučnico povezane dogodke so v skupini s salmeterol/flutikazonpropionatom 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan zabeležili pri 55 (7 %) preiskovancih, v skupini s salmeterolom pa pri 25 (3 %) preiskovancih. Kot kaže, je večja incidenca zabeleženih pljučnic s salmeterol/flutikazonpropionatom 50 mikrogramov/250 mikrogramov dvakrat na dan podobne velikosti kot incidenca, opisana po zdravljenju s salmeterol/flutikazonpropionatom 50 mikrogramov/500 mikrogramov dvakrat na dan v študiji TORCH.

#### Zdravila, ki vsebujejo flutikazonpropionat, pri astmi med nosečnostjo

Izvedena je bila opazovalna retrospektivna epidemiološka kohortna študija, za katero je bila uporabljena elektronska zdravstvena dokumentacija iz Velike Britanije. Namen študije je bil oceniti tveganje za resne prirojene malformacije (RPM) po izpostavljenosti FP samemu in kombinaciji salmeterol-FP v prvem trimesečju nosečnosti v primerjavi z izpostavljenostjo IGK, ki ne vsebujejo FP. Študija ni vključevala primerjave s placebom.

Kohorta z astmo je zajela 5.362 nosečnosti z izpostavljenostjo IGK v prvem trimesečju in ugotovili so 131 RPM; 1612 (30 %) je bilo izpostavljenih FP ali kombinaciji salmeterol-FP in med temi so ugotovili 42 RPM. Pri izpostavljenih ženskah z zmerno astmo je bilo prilagojeno razmerje obolevnosti za RPM, odkrite do 1 leta, 1,1 (95-odstotni IZ: 0,5-2,3) med izpostavljenimi FP in izpostavljenimi

drugim IGK (ne FP), pri ženskah z izrazito do hudo astmo pa 1,2 (95-odstotni IZ: 0,7-2,0). Med ženskami, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene samemu FP, in tistimi, ki so bile v tem obdobju izpostavljene kombinaciji salmeterol-FP, niso ugotovili razlike v tveganju za RPM. Absolutna tveganja za RPM so med stratumi izrazitosti astme segala od 2,0 do 2,9 na 100 nosečnosti, izpostavljenih FP. To je primerljivo rezultatom študije 15.840 nosečnosti, neizpostavljenih zdravilom za astmo v podatkovni zbirki *General Practice Research Database* (2,8 RPM na 100 nosečnosti).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za farmakokinetične namene lahko vsako zdravilno učinkovino obravnavamo ločeno.

### Salmeterol

Salmeterol učinkuje lokalno v pljučih, zato njegove plazemske koncentracije ne izražajo terapevtskega učinka. O farmakokinetičnih lastnostih salmeterola je na voljo le malo podatkov, saj je, zaradi zelo majhnih plazemskih koncentracij (približno 200 pikogramov/ml ali manj), določanje količine zdravila v plazmi po inhalaciji terapevtskih odmerkov tehnično oteženo.

### Flutikazonpropionat

**Absorpcija:** Pri zdravih osebah se absolutna biološka uporabnost inhalacijskega flutikazonpropionata giblje po enkratnem odmerku približno od 5 do 11 % vnesenega odmerka, odvisno od uporabljenega pripomočka za inhalacijo. Pri bolnikih z astmo ali KOPB so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti inhalacijskemu flutikazonpropionatu.

Flutikazonpropionat se sistemsko absorbira pretežno preko pljuč. Na začetku je absorpcija hitra, nato pa podaljšana. Preostanek inhaliranega odmerka lahko bolnik pogoltne, vendar pa to zaradi majhne vodotopnosti in predsistemske presnove (posledično je peroralna razpoložljivost manjša od 1 %) le malenkostno vpliva na sistemsko izpostavljenost. Sistemska izpostavljenost se povečuje linearno s povečevanjem inhalacijskega odmerka.

**Porazdelitev:** Za razporeditev flutikazonpropionata je značilen velik plazemski očistek (1.150 ml/min; 19,17 ml/s), velik volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 300 litrov) in približno 8-urni končni razpolovni čas.

Vezava na plazemske proteine je 91%.

**Presnova:** Iz sistemske cirkulacije se flutikazonpropionat hitro očisti, predvsem s presnovo do neaktivnih presnovkov karboksilne kisline, pri čemer je udeležen encim CYP3A4 citokroma P450. V blatu so prisotni tudi drugi nedoločeni presnovki.

**Izločanje:** Ledvični očistek flutikazonpropionata je neznaten. Z urinom se izloči manj kot 5 % odmerka, predvsem v obliki presnovkov. Pretežni del odmerka se izloči z blatom v obliki presnovkov ali v nespremenjeni obliki.

### *Pediatrična populacija*

Opravljena je bila populacijska farmakokinetična analiza s podatki 9 kontroliranih kliničnih preskušanj z različnimi pripomočki (Diskus, inhalator z odmerjenim odmerkom), ki so zajela 350 bolnikov z astmo, starih od 4 do 77 let (174 bolnikov v starosti od 4 do 11 let). Analiza je pokazala večjo sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu po uporabi Seretide Diskus 50/100 kot po uporabi flutikazonpropionat Diskus 100.

Razmerje geometričnih sredin [90 % IZ] za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s flutikazonpropionat Diskus pri otrocih in mladostnikih/odraslih

<i>Zdravljenje (preskušano in primerjalno)</i>	<i>Populacija</i>	<i>AUC</i>	<i>C<sub>max</sub></i>
--	-------------------	------------	------------------------

<i>salmeterol/ flutikazonpropionat Diskus 50/100 flutikazonpropionat Diskus 100</i>	<i>Otroci (4–11 let)</i>	<i>1,20 [1,06–1,37]</i>	<i>1,25 [1,11–1,41]</i>
<i>salmeterol/ flutikazonpropionat Diskus 50/100 flutikazonpropionat Diskus 100</i>	<i>Mladostniki/odrasli (≥ 12 let)</i>	<i>1,52 [1,08–2,13]</i>	<i>1,52 [1,08–2,16]</i>

Vpliv 21-dnevnega zdravljenja z zdravilom Seretide Inhaler 25/50 mikrogramov (2 inhalaciji dvakrat na dan z inhalacijskim nastavkom ali brez njega) ali z zdravilom Seretide Diskus 50/100 mikrogramov (1 inhalacija dvakrat na dan) so ocenili pri 31 otrocih z blago astmo, starih od 4 do 11 let. Sistemska izpostavljenost salmeterolu je bila z vsemi tremi zdravili podobna: s Seretide Inhaler 126 pg hr/ml (95 % IZ: 70, 225), s Seretide Inhaler z inhalacijskim nastavkom 103 pg hr/ml (95 % IZ: 54, 200) in s Seretide Diskus 110 pg hr/ml [95 % IZ: 55, 219]). Sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu je bila z zdravilom Seretide Inhaler z inhalacijskim nastavkom (107 pg h/ml [95 % IZ: 45,7, 252,2]) podobna kot s Seretide Diskus (138 pg h/ml [95 % IZ: 69,3, 273,2]), s Seretide Inhaler pa je bila manjša (24 pg h/ml [95 % IZ: 9,6, 60,2]).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

S študijami na živalih (ločeno dajanje salmeterola in flutikazonpropionata) so ugotovili, da edino skrb glede varnosti uporabe pri ljudeh predstavljajo učinki, povezani s poudarjenim farmakološkim delovanjem.

S študijami toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je bilo dokazano, da lahko glukokortikosteroidi povzročijo pojav malformacij (razcepljeno nebo, malformacije skeleta), vendar pa se zdi, da ti eksperimentalni rezultati nimajo pomena za človeka (pri uporabi priporočenih odmerkov). Študije, izvedene s salmeterolom na živalih, so pokazale embriofetalno toksičnost le pri visoki izpostavljenosti. Po sočasnem dajanju so pri podganah ugotovili pogostejšo pojavnost transpozicije umbilikalne arterije in nepopolno osifikacijo okcipitalne kosti, in sicer pri odmerkih, za katere je znano, da so povezani z nepravilnostmi, ki jih povzročajo glukokortikoidi. Ne salmeterolijev ksinafoat ne flutikazonpropionat nista pokazala potenciala za genotoksičnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Pomožna snov: Laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne proteine).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla vsebuje Diskus iz lite plastike, ki je sestavljen iz zunanjšega ohišja, ustnika, vzmeti in števca preostalih odmerkov. Prašek za inhaliranje se enakomerno razporejen v odmerke nahaja med dvema plastema odmernega traku v notranjosti naprave. Zdravilo SERETIDE DISKUS je na voljo v treh jakostih, vsaka izmed njih zadošča za 60 odmerkov.

Zdravilo SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/250 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni in SERETIDE DISKUS 50 mikrogramov/500 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjeni sta na voljo tudi v pakiranju s 3 Diskusi.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/00/01405/004-008

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 02. 06. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 01. 2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 6. 2021