

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Serzyl 25 mikrograma/125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija
Serzyl 25 mikrograma/250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerna doza (potiskom preko ventila) sadrži:

25 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 125 mikrograma flutikazonpropionata. To odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta) od 21 mikrograma salmeterola i 110 mikrograma flutikazonpropionata.

25 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 250 mikrograma flutikazonpropionata. To odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta) od 21 mikrograma salmeterola i 220 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,73 mg alkohola po inhalaciji.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Spremnik sadrži bijelu do gotovo bijelu suspenziju.

Spremnici su uloženi u bijele plastične inhalatore (s nastavkom za usta) i zatvoreni svijetlo ljubičastim poklopcem.

Spremnici su uloženi u bijele plastične inhalatore (s nastavkom za usta) i zatvoreni tamno crvenim poklopcem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Serzyl je indiciran u kroničnom liječenju astme, za koju je indicirana kombinacija β_2 -agonista dugog djelovanja i inhalacijskog glukokortikoida:

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolirana inhalacijskim glukokortikoidima i po potrebi inhalacijskim β_2 -agonistima kratkog djelovanja

ili

- u bolesnika koji su već postigli kontrolu astme kombinacijom inhalacijskog glukokortikoida i β_2 -agonista dugog djelovanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Serzyl je indiciran za uporabu isključivo u odraslih starih 18 godina ili više.

Serzyl nije indiciran za uporabu u djece stare 12 godina ili mlađe, ili u adolescenata, od 13 do 17 godina starosti.

Doziranje

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

Liječnik mora redovito pratiti stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu dozu salmeterola/flutikazonpropionata, i jačinu doze može mijenjati samo liječnik. **Dozu je potrebno titrirati na najmanju djelotvornu terapijsku dozu koja simptome astme drži pod kontrolom.** Napomena: Serzyl je dostupan u 2 jačine, no nije dostupna u nižoj jačini koja sadrži 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata, a koja je dostupna za druge slične proizvode trenutno na tržištu s fiksnom kombinacijom doza ove dvije djelatne tvari. Stoga, kada je prikladno titrirati dozu inhalacijskog glukokortikoida na manje od 125 mikrograma, potrebno je promijeniti kombinaciju fiksne doze salmeterola i flutikazonpropionata na drugu koja sadrži nižu dozu inhalacijskog glukokortikoida.

Kada se postigne dugoročna kontrola simptoma astme najmanjom dozom fiksne kombinacije lijekova primijenjene dva puta dnevno, u sljedećem koraku se može pokušati test sa samo inhalacijskim glukokortikoidom. Alternativno, bolesnicima kojima je potrebno liječenje β_2 -agonistom dugog djelovanja, a ne samo inhalacijskim glukokortikoidom, može se propisati uporaba jednom dnevno najniže doze proizvoda s fiksnom kombinacijom, ako će se prema mišljenju liječnika time na odgovarajući način održavati kontrola bolesti. U slučaju doziranja jednom dnevno, bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome lijek moraju uzeti navečer, a oni koji su imali pretežno dnevne simptome lijek moraju uzeti ujutro.

Serzyl se ne treba koristiti kod bolesnika s umjerenom astmom. Primjena Serzyla se može uzeti u obzir u bolesnika s umjerenom trajnom astmom samo kada se simptomi ne mogu kontrolirati s proizvodom niže jačine koji sadrži nižu dozu glukokortikoida.

Bolesnicima se mora propisati jačina salmeterola/flutikazonpropionata koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata, prema težini bolesti. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka izvan preporučenog režima doziranja, treba propisati odgovarajuće doze β_2 -agonista i/ili glukokortikoida.

Preporučene doze:

Odrasli u dobi od 18 godina i više:

- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 125 mikrograma flutikazonpropionata, dva puta dnevno,

ili

- dvije inhalacije 25 mikrograma salmeterola i 250 mikrograma flutikazonpropionata, dva puta dnevno.

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

dva puta dnevno. **Napomena: Serzyl nije dostupan u najnižoj kombinaciji doza kao drugi trenutno dostupni na tržištu te je stoga potrebno propisati drugu fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata koja sadrži nižu dozu inhalacijskog glukokortikoida kao početnu terapiju održavanja kod odraslih s umjerenom trajnom astmom.**

Dozu inhalacijskog glukokortikoida može biti potrebno povećati kako bi se postigla kontrola simptoma astme, ali kad se postigne kontrola astme, liječenje treba revidirati te titrirati dozu inhalacijskog glukokortikoida na nižu dozu s kojom se postiže učinkovita kontrola simptoma. Potrebno je razmotriti treba li bolesnika prebaciti na liječenje samo inhalacijskim glukokortikoidom s liječenja najnižom jačinom proizvoda s kombinacijom lijekova. Važno je redovito pratiti bolesnika tijekom promjene terapije.

Nije jasno dokazana korist u odnosu na početnu terapiju održavanja samo flutikazonpropionatom ako nedostaju jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Općenito, inhalacijski glukokortikoidi ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. Serzyl nije namijenjen za početno liječenje blage astme. U bolesnika s teškom astmom preporučuje se odrediti odgovarajuću dozu inhalacijskog glukokortikoida prije nego se primijeni bilo koja fiksna kombinacija.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost Serzyla u djece u dobi od 12 godina starosti i mlađe, te adolescenata u dobi od 13 do 17 godina, nisu ustanovljene. Primjena Serzyla se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti (vidjeti dio 5.1).

Primjena AeroChamber Plus pomagala za udisanje lijeka sa Serzylom se preporučuje u bolesnika koji imaju ili će vjerojatno imati poteškoće koordinacije inhalacije s otpuštanjem doze lijeka. **Isključivo AeroChamber Plus pomagalo za udisanje lijeka se smije koristiti sa Serzylom. Ostala pomagala za udisanje lijeka se ne smiju koristiti sa Serzylom te se bolesnici ne smiju prebacivati s jednog pomagala za udisanje lijeka na drugo.**

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

Retitracija na najmanju djelotvornu dozu se mora uvijek provoditi kada se bolesnici koji su prethodno koristili neki drugi proizvod ili pomagalo prebacuju na primjenu Serzyla s ili bez pomagala AeroChamber Plus.

Posebne skupine bolesnika:

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o uporabi salmeterola/flutikazonpropionata u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Inhalacija.

Upute za uporabu:

Bolesnike treba uputiti kako ispravno koristiti inhalator (vidjeti Uputu o lijeku). Tijekom inhalacije, bolesnik bi po mogućnosti trebao sjediti ili stajati. Inhalator je dizajniran za uporabu u uspravnom položaju.

Provjera inhalatora:

Prije prve uporabe inhalatora bolesnici trebaju provjeriti radi li inhalator. Bolesnici trebaju laganim pritiskom na stranama poklopca ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta te držati inhalator između prstiju i palca koji je na dnu, ispod nastavka za usta. Potom treba dobro protresti inhalator, usmjeriti nastavak za usta od sebe, čvrsto stisnuti spremnik i ispustiti ispuh u zrak, kako bi se uvjerali u njegovu ispravnost. Ovaj postupak treba ponoviti najmanje tri puta, inhalator treba protresti neposredno prije svakog ispuha, sve dok se na brojaču ne pojavi 120.

Ako inhalator nije korišten tjedan dana ili dulje, ili ukoliko se inhalator jako ohladi (ispod 0°C) treba ukloniti poklopac s nastavka za usta, inhalator dobro protresti i ispustiti dva ispuha u zrak.

Svaki put kada se inhalator aktivira, broj na brojaču će se smanjiti za jedan.

Uporaba inhalatora:

1. Bolesnici moraju skinuti poklopac s nastavka za usta, lagano pritišćući strane poklopca.
2. Bolesnici trebaju provjeriti inhalator iznutra i izvana, uključujući nastavak za usta te da nema ostalih predmeta.
3. Bolesnici trebaju dobro protresti inhalator, kako bi se sve ostatne čestice odstranile, te sadržaj inhalatora ravnomjerno izmiješao.
4. Bolesnici trebaju držati inhalator uspravno između prstiju i palca, s palcem na dnu ispod nastavka za usta.
5. Bolesnici trebaju izdahnuti do granice neugode i zatim postaviti nastavak za usta u usta, između zuba te zatvoriti usnice oko nastavka. Bolesnike je potrebno uputiti da ne smiju zagristi nastavak za usta.
6. Trenutak nakon što počnu udisati kroz usta, bolesnici trebaju čvrsto pritisnuti gornji dio inhalatora kako bi ispustili lijek, istodobno udišući jednolično i duboko.
7. Zadržavajući dah, bolesnici trebaju izvaditi inhalator iz usta i maknuti prst s vrha inhalatora. Dah treba zadržati sve do granice neugode.
8. Za uzimanje druge doze, bolesnici moraju držati inhalator uspravno i pričekati otprilike pola minute, a zatim ponoviti korake od 3 do 7.
9. Bolesnici trebaju odmah zamijeniti poklopac za nastavak za usta, tako da ga čvrsto gurnu te namjeste u pravilan položaj. To ne zahtijeva dodatnu silu, poklopac mora „kliknuti“ kad sjedne na mjesto.

VAŽNO

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

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

Bolesnici bi trebali planirati zamjenu inhalatora kada brojač doza pokazuje broj 20. Brojač prestaje na 0 u trenutku kada su sve preporučene doze iskorištene. Kad se na brojaču doza pokaže 0, inhalator je potrebno zamijeniti.

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

Čišćenje (također detaljno opisano u Uputi o lijeku):

Inhalator je potrebno očistiti najmanje jednom tjedno.

1. Skinuti poklopac s nastavka za usta.
2. Metalni spremnik se ne smije odvajati od plastičnog kućišta.
3. Unutarnji i vanjski dio nastavka za usta i plastičnog kućišta obrisati suhom krpicom ili maramicom.
4. Zamijeniti poklopac nastavka za usta. Postupak ne zahtijeva dodatnu silu, poklopac mora "kliknuti" kad sjedne na mjesto.

INHALATOR SE NE SMIJE PRATI NITI SE DIJELOVI SMIJU STAVLJATI U VODU.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Salmeterol/flutikazonpropionat se ne smije koristiti u liječenju akutnih simptoma astme za koje se koriste kratkodjelujući bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja. Bolesnike treba podučiti da inhalator za olakšanje u akutnim napadima astme trebaju stalno imati uz sebe.

Bolesnici ne smiju započeti liječenje salmeterolom/flutikazonpropionatom tijekom egzacerbacije ili ako pokazuju znakove pogoršanja ili akutnog smanjenja kontrole astme.

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

Povećana potreba za uporabom lijekova za olakšanje tegoba s disanjem (kratkodjelujućih bronhodilatatora) ili oslabljen odgovor na primjenu lijekova za olakšanje tegoba s disanjem upućuje na pogoršanje astme i zahtijeva liječnički pregled.

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

Kada se postigne kontrola simptoma astme, treba razmotriti postupno smanjenje doze salmeterola/flutikazonpropionata. Važno je redovito pratiti bolesnike tijekom razdoblja smanjivanja doze lijeka. Treba primjenjivati najnižu djelotvornu dozu kombinacije lijekova salmeterola i flutikazon propionata (što može značiti promjenu na drugu fiksnu kombinaciju salmeterola i flutikazonpropionata koja sadrži nižu dozu inhalacijskog glukokortikoida) (vidjeti dio 4.2).

Liječenje salmeterolom/flutikazonpropionatom ne smije se naglo prekinuti zbog rizika od egzacerbacije. Doza se mora postupno smanjivati pod nadzorom liječnika.

Salmeterol/flutikazonpropionat, kao i svi ostali inhalacijski lijekovi koji sadrže glukokortikoide, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s plućnom tuberkulozom (aktivnom ili u stanju mirovanja) te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, potrebno je brzo započeti odgovarajuće liječenje.

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

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

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

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje, no one su uglavnom prolazne i smanjuju se redovitom terapijom.

Prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog glukokortikoida mogu se pojaviti sistemski učinci, posebno ako se koristi dulje vrijeme u visokim dozama. Ti učinci nastupaju puno rjeđe nego prilikom liječenja oralnim glukokortikoidima. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe niz psiholoških ili biheviornalnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebice u djece) (vidjeti u nastavku teksta podnaslov *Pedijatrijska populacija* za informacije o sistemskim učincima inhalacijskih glukokortikoida u djece i adolescenata). **Stoga je vrlo važno redovito pratiti bolesnika i smanjiti dozu inhalacijskog glukokortikoida na najnižu moguću djelotvornu dozu koja održava učinkovitu kontrolu astme.**

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih glukokortikoida može imati za posljedicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Opisani su i vrlo rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama od 500 mikrograma do manje od 1000 mikrograma. Situacije koje mogu potencijalno aktivirati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operativni zahvat, infekciju ili bilo koje naglo smanjenje doze lijeka. Postojeći simptomi su vrlo često nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, umanjeno stanje svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata može se razmotriti dodatno liječenje sistemskim glukokortikoidima.

Sistemska apsorpcija salmeterola i flutikazonpropionata se odvija najvećim dijelom preko pluća. Primjena pomagala za udisanje s inhalatorom odmjerene doze može povećati dopremu lijeka u pluća, no treba napomenuti kako to potencijalno može povećati rizik za nastanak sistemskih nuspojava. Farmakokinetički podaci za jednu dozu pokazuju da sistemska izloženost salmeterolu i flutikazonpropionatu može biti do 2 puta veća prilikom istovremene primjene AeroChamber Plus pomagala za udisanje lijeka s fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata u usporedbi s primjenom Volumatic pomagala za udisanje lijeka.

Terapija inhalacijskim flutikazonpropionatom trebala bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici u kojih se prijeđe s liječenja oralnim steroidima još su neko vrijeme pod rizikom od smanjene adrenalne rezerve. Stoga te bolesnike treba osobito pažljivo liječiti te redovito kontrolirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde. Bolesnici koji su prije dobivali visoke doze glukokortikoida zbog određenih hitnih stanja, također su pod rizikom. U hitnim i elektivnim situacijama koje uzrokuju stres treba imati na umu mogućnost nastanka adrenalne insuficijencije te treba razmotriti odgovarajuće liječenje glukokortikoidima. Procjena težine adrenalne insuficijencije od strane liječnika specijalista može biti potrebna prije elektivnih postupaka.

Ritonavir može znatno povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida. Također postoji povećan rizik od sistemskih nuspojava kada se flutikazonpropionat daje u kombinaciji s drugim snažnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

U 3-godišnjem ispitivanju bolesnika s kroničnom opstruktivom plućnom bolesti (KOPB) koji su primali salmeterol i flutikazonpropionat u fiksnoj kombinaciji primijenjenim putem Diskus/Accuhaler, u usporedbi s placebom, učestalije su prijavljivane infekcije donjih dišnih puteva (posebice pneumonija i bronhitis) (vidjeti dio 4.8). U 3-godišnjem ispitivanju KOPB-a, stariji bolesnici, bolesnici s nižim indeksom tjelesne mase (BMI <25 kg/m²) i bolesnici s vrlo teškim stupnjem bolesti (FEV₁ <30% predviđenog) bili su pod najvećim rizikom za razvoj pneumonija, bez obzira na skupinu liječenja. Liječnici bi trebali pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije ili ostalih infekcija donjih dišnih puteva u bolesnika s KOPB-om, s obzirom da se često događa da se klinička obilježja takvih infekcija i egzacerbacija preklapaju. Ako se u bolesnika s teškim KOPB-om razvije pneumonija, treba ponovno razmotriti nastavak liječenja Serzylom. Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost lijeka Serzyl u bolesnika s KOPB-om, stoga Serzyl nije indiciran za liječenje bolesnika s KOPB-om.

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (tj. produljenja QTc intervala i palpitacija). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, osim ako klinička korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično ≥1000 mikrograma dnevno) mogu biti pod posebnim rizikom. Sistemске nuspojave mogu se pojaviti posebice kada se visoke doze propisuju dulje vrijeme. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu te zastoj u rastu djece i adolescenata te mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Potrebno je razmotriti upućivanje djeteta ili adolescenta specijalisti za respiratorne bolesti u djece.

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja dulje vrijeme uzimaju inhalacijske glukokortikoide. **Doza inhalacijskog glukokortikosteroda se treba smanjiti na najnižu moguću dozu koja učinkovito održava kontrolu astme. Napomena: Serzyl je dostupna samo u 2 jačine; nije dostupna u nižoj jačini koja sadrži 25 mikrograma salmeterola i 50 mikrograma flutikazonpropionata, a koja se inače propisuje za uporabu u djece. Nadalje, sigurnost i učinkovitost Serzyla u djece, od 12 godina starosti i mlađe, te adolescenata, od 13 do 17 godina, nije utvrđena. Nema dostupnih podataka. Primjena Serzyla se trenutno ne preporučuje kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).**

Serzyl sadrži etanol.

Ovaj lijek sadrži 0,73 mg alkohola po inhalaciji, što odgovara 12 mg/ml; mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Liječenje β_2 -agonistima može uzrokovati potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Osobit oprez preporučuje se kod akutne teške astme, s obzirom da taj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroidima i diureticima.

Istodobno uzimanje ostalih lijekova koji sadrže β -adrenergike može imati potencijalno aditivni učinak.

Flutikazonpropionat

U normalnim okolnostima se nakon inhalacijske primjene postižu niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi, zbog opsežnog metaboliziranja pri prvom prolasku i visokog sistemskog klirensa posredovanog citokromom P450 3A4 u crijevima i jetri. Stoga su malo vjerojatne klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom.

Ispitivanje interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor P450 3A4) uzetih dva puta dnevno povisuju koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada moguća korist nadilazi rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima drugi, nešto slabiji inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu (nakon pojedinačne inhalacije) za 150%. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Očekuje se da će istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A, kao što su itraconazol, lijekova koji sadrže kobicistat te umjerenih inhibitora CYP3A, kao što je eritromicin, povećati sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i rizik od sistemskih nuspojava.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ketokonazola, osim u slučajevima kada moguća korist nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u tom slučaju potrebno je pratiti bolesnike na pojavu sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Salmeterol

Snažni inhibitori CYP3A4

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

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

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

Umjereni inhibitori CYP3A4

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka u trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuju malformacije ili da nemaju toksični učinak na fetus/novorodjenče. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista β_2 -adrenoreceptora i glukokortikoida (vidjeti dio 5.3).

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

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

Dojenje

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

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

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

Plodnost

Nema podataka za ljude. Međutim, u ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci salmeterola ili flutikazonpropionata na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

Nuspojave prijavljene tijekom primjene salmeterola/flutikazonpropionata, navode se u nastavku i to prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost pojavljivanja nuspojava je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Kandidijaza usta i grla Pneumonija Bronhitis Ezofagealna kandidijaza	Često Često ^{1,3} Često ^{1,3} Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama: reakcije kožne preosjetljivosti angioedem (uglavnom edemi u području lica i grla) respiratorni simptomi (dispneja) respiratorni simptomi (bronhospazam) anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	Manje često Rijetko Manje često Rijetko Rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, usporavanje rasta u djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	Rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija hiperglikemija	Često ³ Manje često ⁴
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost Poremećaji spavanja Promjene u ponašanju, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece) Depresija, agresija (pretežito u djece)	Manje često Manje često Rijetko Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Tremor	Vrlo često ¹ Manje često
Poremećaji oka	Katarakta Glaukom Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)	Manje često Rijetko ⁴ Nepoznato
Srčani poremećaji	Palpitacije Tahikardija Srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) Fibrilacija atrijska Angina pectoris	Manje često Manje često Rijetko Manje često Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Nazofaringitis Iritacija grla Promuklost/disfonija Sinusitis Paradoksalni bronhospazam	Vrlo često ^{2,3} Često Često Često ^{1,3} Rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kontuzije	Često ^{1,3}

Poremećaji koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima Traumatske frakture Artralgijska Mialgija	Često Često ^{1,3} Često Često
--	--	---

¹ Često prijavljena i u skupini bolesnika na placebo

² Vrlo često prijavljena i u skupini bolesnika na placebo

³ Prijavljena tijekom 3 godine u KOPB ispitivanju

⁴ Vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koji su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovitim primjenom lijeka.

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

U nekih se bolesnika mogu pojaviti promuklost i kandidijaza usta i grla te rijetko ezofagusa, kao posljedica djelovanja flutikazonpropionata. Promuklost i pojava kandidijaze u ustima i grlu mogu se izbjeći ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon uporabe lijeka. Simptomatska kandidijaza u ustima i grlu može se liječiti topičkom antimikotičkom terapijom, i nastaviti liječenje lijekom Serzyl.

Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju i zaostajanje u rastu djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4). Kod djece se također mogu pojaviti tjeskoba, poremećaji spavanja i poremećaji ponašanja, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju salmeterolom/flutikazonpropionatom, ali navedeni su podaci o predoziranju za obje komponente:

Salmeterol

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

Flutikazonpropionat

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

Kronično predoziranje inhaliranim flutikazonpropionatom: potrebno je kontrolirati adrenalnu rezervu i možda će biti nužno liječenje sistemskim glukokortikoidima. Kada se stanje stabilizira, liječenje treba nastaviti inhalacijskim glukokortikoidima u preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.4).

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, adrenergični lijekovi u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, isključujući antikolinergike, ATK oznaka: R03AK06.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Serzyl sadrži salmeterol i flutikazonpropionat koji imaju različite načine djelovanja.

Mehanizmi djelovanja obiju komponenti objašnjeni su u nastavku teksta.

Salmeterol:

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

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

Flutikazonpropionat:

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci iz kliničkih ispitivanja salmeterola/flutikazonpropionata u astmi

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

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

Ukupni rezultati ispitivanja pokazali su:

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

*Dobra kontrola astme: dva dana ili manje sa zbrojem simptoma većim od 1 (zbroj simptoma 1 definiran kao „simptomi u jednom kratkom periodu tijekom dana“), uporaba kratkodjelujućih bronhodilatatora tijekom dva dana ili manje i četiri puta tjedno ili manje, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

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

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/100 mikrograma dva puta dnevno može razmotriti kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom perzistentnom astmom u kojih je nužna brza kontrola astme (vidjeti dio 4.2).

U dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju u paralelnim skupinama na 318 bolesnika s perzistentnom astmom u dobi od ≥ 18 godina ocjenjivala se sigurnost i podnošljivost salmeterola/flutikazonpropionata primijenjenog u dvije inhalacije dva puta dnevno (dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine salmeterola/flutikazonpropionata tijekom najviše 14 dana dovodi do malog porasta nuspojava povezanih s β -agonistom (tremor: 1 bolesnik [1%] vs 0; palpitacije: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]; grčevi mišića: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]) te slične incidencije nuspojava povezanih s inhalacijskim glukokortikoidom (npr. kandidijaza usne šupljine: 6 [6%] vs 16 [8%]; promuklost: 2 [2%] vs 4 [2%]), u usporedbi s jednom inhalacijom dva puta dnevno. Mali porast nuspojava povezanih s β -agonistom treba uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručenje doze salmeterola/flutikazonpropionata u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim glukokortikoidom.

Astma

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

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (engl. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) provedeno u SAD-u, u trajanju 28 tjedana koje je procijenjivalo sigurnost salmeterola u usporedbi s placebom dodanim uobičajenoj terapiji kod odraslih i adolescenata. Iako nisu postojale značajne razlike u primarnoj mjeri ishoda kombinacije broja smrtnih slučajeva zbog respiratornog događaja i broja životno ugrožavajućih respiratornih događaja, istraživanje je pokazalo značajno povećanje smrtnih slučajeva vezanih uz astmu u bolesnika

koji su primali salmeterol (13 smrtnih slučajeva od 13176 bolesnika tretiranih salmeterolom u odnosu na 3 smrtna slučaja od 13179 na placebo). Ispitivanje nije bilo namijenjeno za procjenu istodobne primjene inhalacijskog kortikosteroida, a samo 47% ispitanika je primjenjivalo inhalacijski kortikosteroid na početku.

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

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana koja bi usporedila sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterol-FP naspram samog FP, jedno u odraslih ispitanika i adolescenata (ispitivanje AUSTRI), i drugo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4-11 godina (ispitivanje VESTRI). U oba ispitivanja, uključeni bolesnici imali su umjerenu do tešku perzistentnu astmu, koji su ranije bili hospitalizirani zbog astme ili su imali egzacerbaciju astme u prethodnoj godini.

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

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Zbirna mjera ishoda (Hospitalizacija zbog astme, endotrahealna intubacija, - ili smrt)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija zbog astme	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Broj ispitanika s egzacerbacijom astme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)	0,859 (0,729, 1,012)	0,787 (0,698, 0,888)	0,859 (0,729, 1,012)

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju SAM101667, na 158 djece u dobi od 6 do 16 godina sa simptomima astme, kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata jednako je djelotvorna kao dvostruka doza flutikazonpropionata u kontroli simptoma i plućne funkcije. To ispitivanje nije bilo dizajnirano da istražuje učinak na egzacerbacije.

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

Provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 8 tjedana s ciljem da se procijeni sigurnost i učinkovitost salmeterol-flutikazonpropionat inhalata (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) u odnosu na flutikazonpropionat (50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) u japanskih pedijatrijskih bolesnika (starosti od 6 mjeseci do 4 godine) s infantilnom bronhalnom astmom. Devedeset i devet posto (148/150) i devedeset pet posto (142/150) bolesnika randomiziranih da primaju salmeterol-FP ili FP-monoterapiju, završili su dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja. Sigurnost dugotrajne primjene salmeterol-flutikazonpropionat inhalata (25/50 mikrograma, 1 ili 2 inhalacije dva puta dnevno) procjenjivana je u 16-tjednom, otvorenom, produženom razdoblju liječenja. Devedeset i tri posto (268/288) završilo je produženi period. Ispitivanje nije uspjelo zadovoljiti svoj primarni cilj učinkovitosti, odnosno promjene početne vrijednosti u odnosu na krajnju vrijednost kada se gleda ukupan broj simptoma astme (dvostruko slijepo razdoblje). Nije dokazana statistički značajna superiornost u korist salmeterol-flutikazonpropionata u odnosu na flutikazonpropionat (95% CI [-2,47; 0,54], p = 0,206). Nisu zabilježene klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu između salmeterol-flutikazonpropionata i flutikazonpropionata u monoterapiji (8-tjedni dvostruko slijepi period); osim toga, nikakvi novi sigurnosni signali nisu identificirani s primjenom salmeterol-flutikazonpropionata u 16-tjednom otvorenom produženom razdoblju. Međutim, podaci o učinkovitosti i sigurnosti salmeterol-FP nisu bili dovoljni za donošenje zaključka o omjeru koristi i rizika salmeterola-FP-a kod djece mlađe od 4 godine.

Primjena lijekova koji sadrže flutikazonpropionat za astmu tijekom trudnoće

Provedeno je opservacijsko, retrospektivno, epidemiološko ispitivanje kohorti korištenjem elektronskih zdravstvenih podataka u Ujedinjenom Kraljevstvu, za procjenu rizika velikih kongenitalnih malformacija (engl. *major congenital malformations*, MCM) nakon izlaganja samo inhaliranom flutikazonpropionatu i kombinaciji salmeterol-FP u odnosu na IKS bez flutikazonpropionata u prvom tromjesečju trudnoće. U tom ispitivanju nije bio uključen placebo kao komparator.

U kohorti s astmom od 5362 trudnoća koje su izložene IKS-u u prvom tromjesečju identificiran je 131 dijagnosticirani MCM; 1612 (30%) je bilo izloženo flutikazonpropionatu ili

kombinaciji salmeterol-FP od kojih su identificirane 42 dijagnoze MCM-a. Prilagođeni omjer izgleda za MCM-e dijagnosticirane tijekom 1 godine bio je 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) za žene s umjerenom astmom izložene flutikazonpropionatu naspram IKS-u bez flutikazonpropionata i 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) za žene sa značajnom do teškom astmom. Nije zabilježena razlika u riziku MCM-a nakon izlaganja samom flutikazonpropionatu naspram kombinaciji salmeterol-FP u prvom tromjesečju trudnoće. Apsolutni rizik za MCM u svim rasponima težine astme bio je od 2,0 do 2,9 na 100 flutikazonpropionatu izloženih trudnoća što je usporedivo s rezultatima ispitivanja u 15840 trudnoća, koje nisu bile izložene liječenjima astme u istraživačkoj bazi podataka obiteljske medicine (*General Practice Research Database*) (2,8 MCM događaja na 100 trudnoća).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kada se salmeterol i flutikazonpropionat primjenjuju istodobno inhalacijom, farmakokinetika svake pojedine djelatne tvari slična je onoj koja je uočena nakon individualne primjene lijekova. Zbog toga se farmakokinetika ovih tvari može razmatrati odvojeno.

Salmeterol

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Nadalje, podaci o farmakokinetici salmeterola su vrlo ograničeni zbog tehničkih poteškoća odvajanja salmeterola iz plazme uslijed njegove vrlo niske koncentracije pri terapijskim dozama (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacije.

Flutikazonpropionat

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze inhaliranog flutikazonpropionata u zdravih osoba varira između oko 5 do 11% nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom je opažena niža razina sistemske izloženosti inhaliranom flutikazonpropionatu.

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

Raspodjela flutikazonpropionata odlikuje se visokim klirensom iz plazme (1150 ml/min), velikim volumenom raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (otprilike 300 l) i terminalnim poluvijekom od otprilike 8 sati.

Vežanje na bjelančevine u plazmi iznosi 91%.

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

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

Pedijatrijska populacija

Učinci liječenja tijekom 21 dana salmeterol/flutikazonpropionat inhalatorom 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno s ili bez pomagala za udisanje) ili salmeterol/flutikazonpropionat Diskus 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) su evaluirani na 31 djetetu u dobi od 4 do 11 godina s blagom astmom. Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za salmeterol/flutikazonpropionat inhalator s pomagalom (107 pg h/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) i salmeterol/flutikazonpropionat Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), ali niža za

salmeterol/flutikazonpropionat inhaler (24 pg h/ml [95% CI: 9,6; 60,2]). Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična za salmeterol/flutikazonpropionat inhaler, salmeterol/flutikazonpropionat inhaler s pomagalom za udisanje i salmeterol/flutikazonpropionat Diskus (126 pg h/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg h/ml [95% CI: 54, 200] i 110 pg h/ml [95% CI: 55, 219]).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja reprodukcije u životinja pokazala su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za preporučene doze u ljudi. Ispitivanja na životinjama sa salmeterolom pokazala su embrio-fetalne toksične učinke samo pri izloženosti visokim dozama. Nakon istodobne primjene nađena je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije te nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti u štakora na kojima su primijenjeni glukokortikoidi u dozama za koje se zna da uzrokuju abnormalnosti. Ni salmeterolsinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali ikakav potencijal genotoksičnosti.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Potisni plin: norfluran (HFA 134a)
etanol, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Serzyl 25 mikrograma/125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: 32 mjeseca
Serzyl 25 mikrograma/250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija: 24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Ne izlagati temperaturama iznad 50°C, čuvati od izravnog sunčevog svjetla. Spremnik se ne smije bušiti ili paliti, čak ni kad je prazan.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Suspenzija se nalazi u aluminijskom spremniku pod tlakom, volumena 16 ml, koji je obložen s fluoriranim etilen/propilen kopolimerom (FEP) i zatvoren je odmjernim ventilom. Spremnici su uloženi u bijele plastične inhalatore s anatomski oblikovanim nastavkom za usta i zatvoreni svijetlo ljubičastim ili tamno crvenim poklopcem. Na inhalatoru se nalazi brojač doza koji pokazuje koliko je

doza lijeka preostalo. Broj se pojavljuje u prozorčiću sa stražnje strane plastičnog inhalatora. Jedan spremnik pod tlakom sadrži 120 doza lijeka.

Uređaj je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže:
1 x inhalator sa 120 doza.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

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

Serzyl 25 mikrograma/125 mikrograma po potisku: HR-H-254713416
Serzyl 25 mikrograma/250 mikrograma po potisku: HR-H-709386868

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23. studeni 2016./16. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. listopada, 2020.

Diskus, Accuhaler i Volumatic su zaštićeni žigovi kompanija iz GlaxoSmithKline grupe.
AeroChamber Plus je zaštićeni žig kompanije Trudell Medical International.