

e

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Seretide Diskus 50/100 микрограма/вдишване (доза), прах за инхалация, предварително дозиран.

Seretide Diskus 50/250 микрограма/вдишване (доза), прах за инхалация, предварително дозиран.

Seretide Diskus 50/500 микрограма/вдишване (доза), прах за инхалация, предварително дозиран.

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Със всяко вдишване Seretide Diskus се приемат по 50 микрограма салметерол, под формата на салметерол ксинафоат (*salmeterol xinafoate*) и съответно по 100, 250 и 500 микрограма флутиказон пропионат (*fluticasone propionate*).

За помощните вещества виж т.6.1.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>МЗЛ-З, 03.12.07</u>
Одобрено: <u>№8/20-11-2007</u>

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Астма

Seretide Diskus е показан за редовна терапия на астма, където е подходящо прилагането на комбинация от дългодействащ  $\beta$ -2-агонист и инхалаторен кортикостероид:

- пациенти с незадоволителен контрол на фона на лечение с инхалаторни кортикостероиди и с кратко-действащи  $\beta$ -2-агонисти при нужда
- или
- пациенти с постигнат адекватен контрол при едновременно прилагани инхалаторен кортикостероид и дълго действащ  $\beta$ -2- агонист.

Забележка: Употребата на Seretide Diskus 50/100 микрограма не е подходяща при възрастни и деца с тежка астма.

##### Хронична обструктивна белодробна болест

Seretide е показан за симптоматично лечение на пациенти с ХОББ с ФЕО<sub>1</sub> <60% от предвиденото нормално (пред-бронходилататорно), с анамнеза за повторни екзацербации и със значителни симптоми на фона на редовна бронходилататорна терапия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Seretide Diskus е предназначен само за инхалаторно приложение.

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че за постигане на оптимален ефект Seretide Diskus трябва да се прилага ежедневно, дори при липсваща симптоматика.



Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от лекар с оглед поддържане на оптимална дозировка на Seretide и дозировката да се променя само по лекарско предписание. Дозировката следва да се коригира до достигане на най-малката оптимална доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите. В случаите, при които адекватен контрол над симптомите се поддържа с най-ниската концентрация на Seretide Diskus, прилаган два пъти дневно, следващата стъпка в лечението би могла да включва пробно приложение само на инхалаторен кортикостероид. Алтернативно, ако по преценка на лекуващия лекар това би осигурило адекватен контрол над симптомите на заболяването, при пациенти, при които се налага приложение на дългодействащ  $\beta$ -агонист, може да се премине към Seretide Diskus, прилаган веднъж дневно. В случаите, когато Seretide Diskus се прилага веднъж дневно, ако пациентът е с анамнеза за нощни пристъпи, лекарството трябва да се инхалира вечер, а при пациенти със симптоми главно през деня, дозата трябва да се инхалира сутрин.

В зависимост от тежестта на заболяването се прилага такава концентрация на Seretide Diskus, която да съдържа подходящата доза флутиказон пропионат. Лекарите, които предписват лекарството, трябва да знаят, че при пациенти с астма флутиказон пропионат е толкова ефективен, колкото и останалите инхалаторни стероиди при приблизително намалена наполовина дневна доза в микрограма. Например, 100  $\mu\text{g}$  флутиказон пропионат е приблизително еквивалентен на 200  $\mu\text{g}$  беклометазон дипропионат или будезонид. Ако се налага дозиране извън препоръчаните за Seretide Diskus терапевтични схеми, могат да се използват подходящи дози на  $\beta$ -агонисти и/или кортикостероиди.

#### Препоръчителна дозировка:

#### Астма

##### **Възрастни и подрастващи над 12 години:**

- по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  салметерол и 100  $\mu\text{g}$  флутиказон пропионат) два пъти дневно или
- по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  салметерол и 250  $\mu\text{g}$  флутиказон пропионат) два пъти дневно или
- по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  салметерол и 500  $\mu\text{g}$  флутиказон пропионат) два пъти дневно.

Краткосрочно проучване със Seretide може да се вземе предвид при първоначална поддържаща терапия при възрастни или подрастващи със средно тежка форма на астма (пациенти със симптоми през деня, ежедневно приложение на лекарства за бързо облекчаване на симптомите и средно до тежко затруднение в дишането), за които е крайно необходимо постигане на бърз контрол на астмата. В тези случаи препоръчителната начална доза е една инхалация от 50  $\mu\text{g}$  салметерол и 100  $\mu\text{g}$  флутиказон пропионат два пъти дневно. След постигане на контрол над астмата, лечението може да се преразгледа и да се обмисли дали пациентите да продължат лечението само с инхалаторен кортикостероид. При намаляване на дозата е необходимо постоянно наблюдение на пациентите.

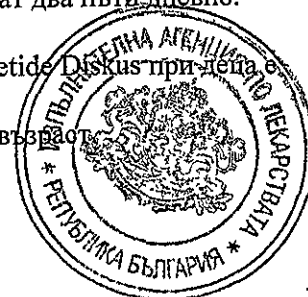
Не е доказана полза в сравнение със самостоятелно инхалаторно приложение на флутиказон пропионат като първоначална поддържаща терапия, когато липсват един или два от критериите за тежест. Общо за повечето пациенти инхалаторните кортикостероиди остават избор за лечение от първа линия. Seretide не е показан за първоначална терапия на лека форма на астма. Seretide с концентрация 50/100 микрограма не е подходящ за възрастни и деца с тежка форма на астма. Препоръчва се да се установи подходящата дозировка на инхалаторния кортикостероид преди да се използва фиксирана комбинация при пациенти с тежка форма на астма.

##### **Деца над 4 години:**

- по една инхалация от 50  $\mu\text{g}$  салметерол и 100  $\mu\text{g}$  флутиказон пропионат два пъти дневно.

Максимално одобрената доза флутиказон пропионат, доставян от Seretide Diskus при деца е 100  $\mu\text{g}$  два пъти дневно.

Няма информация за употребата на Seretide при деца под 4 годишна възраст.



## **ХОББ:**

### **Възрастни:**

по една инхалация (50 µg салметерол и 500 µg флутиказон пропионат) два пъти дневно.

### **Специални групи пациенти:**

При пациенти в напреднала възраст или такива с бъбречни нарушения не е необходима корекция на дозировката. Няма данни за употребата на Seretide Diskus при пациенти с чернодробно увреждане.

### **Използване на устройството Diskus:**

Устройството се отваря и се задейства чрез плъзгане на буталото, след което апликаторът се поставя в устата и устните се сключват около него. Инхалира се дозата и устройството се затваря.

## **4.3. Противопоказания**

Seretide Diskus е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към което и да е от лекарствените или помощните вещества на продукта (вж. точка 6.1).

## **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Нормално лечението на астмата трябва да следва стъпаловидна програма. Необходимо е повлияването на пациента да се контролира както клинично, така и чрез функционални изследвания на дихателната функция.

Seretide Diskus не трябва да бъде използван за купиране на остър астматичен пристъп, който налага използването на бързо- и краткодействащ бронходилататор. Пациентите трябва да бъдат съветвани да имат на разположение по всяко време лекарствен продукт за облекчаване на остър астматичен пристъп.

Не трябва да се започва лечение със Seretide Diskus при пациенти с обостряне или при значително или остро влошаване на астмата.

По време на лечение със Seretide Diskus могат да настъпят сериозни нежелани реакции, свързани с астмата и обострянето ѝ. Необходимо е пациентите да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечението със Seretide Diskus.

Увеличената употреба на краткодействащи бронходилататори за купиране на пристъпи показва влошаване на контрола върху заболяването и налага преглед на пациента.

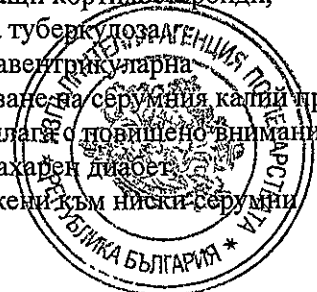
Рязкото и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животно-застрашаващо и пациентът трябва да бъде консултиран неотложно от лекар. В този случай следва да се обмисли увеличаване на дозировката на кортикостероидите. Там, където Seretide Diskus в досегашната дозировка не е осигурил адекватен контрол на астмата, пациентът също трябва да бъде консултиран от лекар. В случай на нужда трябва да се назначи допълнително кортикостероидно лечение при пациенти с астма или ХОББ.

След постигане на контрол върху симптомите на астмата, трябва да се обмисли постепенно намаляване на дозата на Seretide Diskus. При намаляване на дозата е необходимо постоянно наблюдение на пациентите. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза Seretide Diskus (вж. точка 4.2).

Лечението със Seretide не трябва да се прекъсва внезапно при пациентите с астма, поради риск от обостряне. Намаляването на дозата трябва да се извършва под лекарски контрол. При пациентите с ХОББ преустановяването на терапията също може да бъде придружено от влошаване на симптоматиката, затова е необходимо да се извършва под лекарски контрол.

Както и всички останали инхалаторни лекарствени продукти, съдържащи кортикостероиди, Seretide Diskus трябва да се прилага внимателно при пациенти с белодробна туберкулоза.

Рядко Seretide Diskus може да причини сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли, предсърдно мъждене и слабо обратимо понижаване на серумния калий при високи терапевтични дози. По тази причина Seretide Diskus трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания, ритъмни нарушения, захарен диабет, тиреотоксикоза, нелекувана хипокалиемия или при пациенти, предразположени към ниски серумни



нива на калия.

Много рядко е докладвано повишение на нивата на кръвната захар (вж. точка 4.8), но това трябва да се има предвид при предписването на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Както и при всяка друга инхалаторна терапия може да се развие парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличаване на хриповете след прием на дозата. Терапията със Seretide Diskus трябва да бъде прекратена незабавно, пациентът да бъде прегледан и в случай на необходимост да му бъде назначено алтернативно лечение.

Seretide Diskus съдържа лактоза в количество 12,5 mg/доза. Това количество обикновено не предизвиква проблеми при пациенти с непоносимост към лактоза.

При преминаване към лечение със Seretide е необходимо специално внимание, особено при подозрение, че функцията на надбъбречните жлези е увредена поради системна стероидна терапия в миналото.

Както при всички инхалаторни кортикостероиди, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на тези реакции е по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване минералната плътност на костите, катаракта и глаукома. **Поради тази причина е важно пациентът да се консултира редовно с лекуващия лекар и дозировката на инхалаторния кортикостероид да се коригира до достигане на най-малката възможна доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

Препоръчва се редовно измерване височината на децата, лекувани дълго време с инхалаторни кортикостероиди.

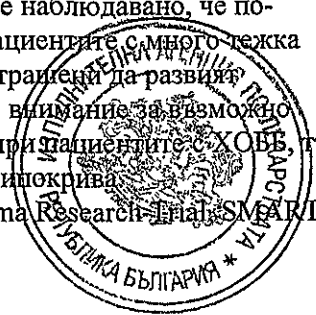
Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до подтискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Особено повишен е рискът при деца и юноши на възраст под 16 години, които приемат високи дози флутиказон пропионат (обикновено  $\geq 1\ 000\ \mu\text{g}$  дневно). Също така са описани много редки случаи на подтискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза при дози между 500 и по-малко от 1 000  $\mu\text{g}$ . Фактори, които могат да провокират остра надбъбречна криза са травма, хирургична интервенция, инфекция или бързо намаляване на дозата. Симптомите обикновено са неопределени и могат да включват липса на апетит, коремна болка, загуба на тегло, уморемост, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, намалена яснота на съзнанието, хипогликемия и гърчове. Необходимо е да се има предвид допълнително покритие със системни кортикостероиди при пациенти в периодите на стрес или при планови хирургични интервенции.

Терапията с инхалаторен флутиказон пропионат намалява необходимостта от приложение на перорални кортикостероиди. Трябва да се има предвид, обаче, че за значителен период от време при пациентите, преминали от пероралната към инхалаторната кортикостероидна терапия, е налице риск от намален резерв на надбъбречните жлези. Подобен риск съществува и при пациентите, при които в миналото се е налагала спешна терапия с кортикостероиди във високи дози. Възможността за такова нарушение трябва винаги да се има предвид при спешни ситуации и хирургични интервенции, при които е вероятно предизвикване на стрес, и да се прецени подходящо кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да наложи консултация от специалист преди планова хирургична интервенция.

Ритонавир може да повиши значително нивата на флутиказон пропионат в плазмата. Поради тази причина трябва да се избягва едновременното им приложение, освен ако потенциалните ползи за пациентите надхвърлят риска от страничните ефекти на системните кортикостероиди. Рискът от системни нежелани лекарствени реакции е повишен и при комбинирането на флутиказон пропионат с други СУРЗА инхибитори (виж точка 4.5).

При клиничното изпитване TORCH е докладвано увеличение на случаите на инфекции на долните дихателни пътища (по-конкретно пневмония и бронхит) при пациенти с ХОББ, получаващи Seretide в сравнение с тези на плацебо (виж точка 4.8). В същото изпитване е наблюдавано, че по-възрастните пациенти с по-нисък индекс на телесната маса ( $< 25\ \text{kg/m}^2$ ) и пациентите с много тежка форма на заболяването ( $\text{FEV}_1 < 30\%$  от предвиденото нормално) са най-застрашени да развият пневмония, независимо от лечението. Лекарите трябва да бъдат с повишено внимание за възможно развитие на пневмония или друга инфекция на долните дихателни пътища при пациентите с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции и на екзацербациите често се припокрива.

Данни от обширно клинично проучване (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial SMART)



показват, че пациентите афро-американци са били с повишен риск от поява на сериозни респираторни нарушения или смърт при приложение на салметерол в сравнение с плацебо (виж точка 5.1). Не е установено дали това се дължи на фармакогенетични или други фактори. По тази причина чернокожи пациенти от африкански или афро-карибски произход трябва да бъдат съветвани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат по време на приложение на Seretide Diskus.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както неселективните, така и селективните  $\beta$ -блокери трябва да се избягват освен ако не съществува непреодолимо основание за тяхното приложение.

Едновременната терапия с други  $\beta$ -адренергични лекарства може да има потенциален адитивен ефект.

При нормални условия след инхалиране на доза флутиказон пропионат се постигат ниски плазмени концентрации, поради екстензивен метаболизъм при първо преминаване и значително системно изчистване, медирано от цитохром P450 3A4 в червата и черния дроб. Поради тази причина е малко вероятно осъществяването на клинично значими лекарствени взаимодействия с участието на флутиказон пропионат.

При проучване за определяне на лекарствените взаимодействия при назално приложен флутиказон пропионат при здрави хора е установено, че 100 mg ритонавир (много мощен инхибитор на цитохром P450 3A4) два пъти дневно повишава няколко стотин пъти плазмените концентрации на флутиказон пропионат, което води до значително намаление на серумните концентрации на кортизола. Няма информация за тези ефекти при инхалаторно приложение на флутиказон пропионат, но се очаква значително повишение на плазмените му нива. Съобщени са случаи на синдром на Къшинг и на подтискане на функцията надбъбречните жлези. Комбинирането на тези две лекарствени вещества трябва да се избягва, освен ако ползата за пациентите надхвърля повишения риск от системни глюкокортикостероидни нежелани реакции.

При малко изпитване върху здрави доброволци е установено, че малко по-слабият инхибитор на СУР3А кетоконазол е повишил експозицията на флутиказон пропионат след еднократно инхалиране със 150%. Това е довело до по-голямо намаление на нивата на плазмения кортизол в сравнение със самостоятелното приложение на флутиказон пропионат. Комбинираното лечение с други мощни инхибитори на СУР3А като итраконазол също се очаква да повиши системната експозиция на флутиказон пропионат и да увеличи риска от системни нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се особено внимание при такова лечение и при възможност избягване на продължителна комбинирана терапия с тези лекарствени вещества.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Съществува недостатъчен опит в прилагането на салметерол ксинафоат и флутиказон пропионат при бременност и кърмене у човека. В изследвания при животни с приложение на  $\beta_2$ -адренорецепторни агонисти и глюкокортикостероиди са наблюдавани фетални малформации (виж точка 5.3).

Към прилагането на лекарството през време на бременността трябва да се прибегва само ако очакваната полза за майката надвишава всеки възможен риск за плода.

За лечение на бременни трябва да бъде използвана най-ниската ефективна доза на флутиказон пропионат, необходима за поддържане на оптимален контрол върху симптомите на астмата.

Не съществуват данни за преминаване на салметерол и флутиказон пропионат в човешката кърма. Салметерол и флутиказон пропионат се екскретират в кърмата на плъхове. По време на кърмене Seretide трябва да се прилага само ако очакваната полза за майката надвишава всеки възможен риск за детето.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични изпитвания относно ефекта на Seretide върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Тъй като Seretide съдържа салметерол и флутиказон пропионат, типът и степента на нежеланите реакции, асоциирани с всяко от тези вещества, могат да се предвидят. Няма случай на поява на допълнителни нежелани събития вследствие едновременното приложение на двете лекарствени вещества.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани със салметерол и флутиказон пропионат, са изброени по-долу според системно-органната класификация и абсолютната честота. Честотата се дефинира по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ) и много редки ( $< 1/10000$ ), включително и изолираните съобщения. Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции са определени по данни от клинични проучвания. Случаите на нежелани реакции при плацебо не са отчетени. Много редките нежелани реакции са изведени от следрегистрационни данни.

Система Орган Клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и паразитози	Кандидоза на устата и гърлото	Чести
	Пневмония	*#Чести
	Бронхит	*#Чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Реакции на кожна свръхчувствителност</li> <li>• Ангиоедем (главно едем на лицето и орофаринкса), симптоми от страна на дихателната система (диспнея и/или бронхоспазъм), анафилактични реакции, включително анафилактичен шок</li> </ul>	Нечести Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване минералната плътност на костите, катаракта и глаукома	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	#Чести
	Хипергликемия	Много редки
Психиатрични нарушения	Безпокойство, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност (главно при деца)	Много редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	*Много чести
	Тремор	Чести
Нарушения на сърдечно-съдовата система	Папилитации	Чести
	Тахикардия	Нечести
	Сърдечни аритмии (включително предсърдно мъждене, суправентрикуларна тахикардия и екстрасистолия)	Много редки



Дихателни, торакални и медиастинални нарушения	Ринофарингит Дразнене в гърлото Пресипналост/дисфония Синузит Парадоксален бронхоспазъм	**#Много чести Чести Чести *#Чести Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Лесно кръвонасядане	*#Чести
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми Травматични фрактури Артралгия Миалгия	Чести *#Чести Много редки Много редки

\* често съобщавани при плацебо

\*\* много често съобщавани при плацебо

# съобщавани през 3 годишния период на проучване при пациенти с ХОББ

Съобщават се фармакологични нежелани лекарствени реакции при лечение с  $\beta_2$ -агонисти като тремор, палпитации и главоболие; те показват тенденция да бъдат преходни и да отзвучават в хода на лечението.

Нежелана лекарствена реакция на флутиказон пропионат е пресипване и кандидоза в устата и гърлото, които могат да се появят при някои пациенти. Пресипването и кандидозата могат да се облекчат чрез гаргара с вода след приема на Seretide Diskus. Симптоматичната кандидоза може да се лекува с локални противогъбични продукти едновременно с употребата на Seretide Diskus.

Пневмония е била докладвана при проучване на пациенти с ХОББ.

Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване минералната плътност на костите, катаракта и глаукома (виж точка 4.4).

Много рядко са съобщавани случаи на хипергликемия (виж точка 4.).

Както и при останалите продукти за инхалаторно приложение е възможна поява на парадоксален бронхоспазъм (виж точка 4.4).

#### 4.9. Предозиране

Няма данни от клинични изпитвания относно предозирането със Seretide, но по-долу са изброени ефекти, настъпили след предозиране с едно от двете лекарствени вещества:

Симптомите на предозиране със салметерол са тремор, главоболие и тахикардия.

Предпочитаните антидоти са кардиоселективните  $\beta$ -блокери, които трябва да се използват внимателно при пациенти с анамнеза за бронхоспазми. В случай, че лечението със Seretide, трябва да бъде прекратено поради предозиране на  $\beta$ -агониста в продукта, трябва да се обмисли прилагането на подходяща заместителна терапия с кортикостероид. Допълнително е възможна хипокалиемия. В този случай трябва да се прецени компенсирането на калий.

**Остро предозиране:** Инхалирането на дози флутиказон пропионат над препоръчаните може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това състояние не се нуждае от спешни действия, тъй като надбъбречната функция се възстановява в течение на няколко дни, което се установява чрез измерване на нивото на плазмения кортизол.

**Хронично предозиране на инхалаторен флутиказон пропионат:** Обърнете се към точка 4.4 **риск от потискане на надбъбречната функция:** Може да е удачно проследяването на надбъбречния резерв. При предозиране на флутиказон пропионат лечението със Seretide може все пак да продължи с подходяща за контрол на симптоматиката дозировка.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Адренергични и други антиастматични средства

АТС код: R03AK06

#### Seretide при астма - клинични изпитвания

Дванадесет месечно проучване (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) при 3 416 възрастни и подрастващи пациенти с персистираща астма сравнява безопасността и ефикасността на лечението със Seretide и лечението само с инхалаторни кортикостероиди (флутиказон пропионат), за да установи дали контролът на астмата е постижима цел. При лечението концентрацията е била увеличавана на всеки 12 седмици, докато се постигне \*\*пълен контрол или започне да се прилага най-високата доза от изпитваното лекарство. Данните от GOAL показват, че повече пациенти, лекувани със Seretide, са постигнали контрол върху астмата в сравнение с тези, лекувани само с инхалаторни кортикостероиди (ИКС). В общия случай този ефект е наблюдаван по-рано при Seretide в сравнение с инхалаторните кортикостероиди самостоятелно, също така при по-ниска доза на инхалаторния кортикостероид, като компонент от Seretide.

Пълните резултати от изследването са представени в следната таблица:

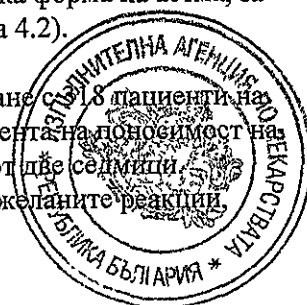
Процент на пациентите, постигнали *Добре контролирана астма (WC) и **Пълен контрол на астмата (TC) за 12 месечен период				
Лечение преди проучването	Салметерол/Флутиказон пропионат		Флутиказон пропионат	
	WC	TC	WC	TC
Без ИКС (само бързодействащи $\beta_2$ -агонисти)	78%	50%	70%	40%
Ниска доза ИКС ( $\leq 500 \mu\text{g}$ беклометазон дипропионат или еквивалент/ден)	75%	44%	60%	28%
Средна доза ИКС ( $> 500\text{-}1000 \mu\text{g}$ беклометазон дипропионат или еквивалент/ден)	62%	29%	47%	16%
<b>Обединени резултати от трите вида лечение</b>	<b>71%</b>	<b>41%</b>	<b>59%</b>	<b>28%</b>

\*Добре контролирана астма: редки симптоми или използване на бързодействащи  $\beta_2$ -агонисти, или по-малко от 80% от предвидените стойности на белодробната функция, няма събуждане през нощта, липсват екзацербации и не се наблюдават нежелани лекарствени реакции, налагащи промяна на терапията

\*\*Пълен контрол на астмата: няма симптоми, няма употреба на бързодействащи  $\beta_2$ -агонисти, по-високи или равни на 80% от предвидените стойности на белодробната функция, няма събуждане през нощта, липсват екзацербации и не се наблюдават нежелани лекарствени реакции, налагащи промяна на терапията

Резултатите от това проучване показват, че може да се обсъди първоначална поддържаща терапия със Seretide 50/100  $\mu\text{g}$  два пъти дневно при пациенти със средно тежка форма на астма, за които е крайно необходимо постигане на бърз контрол на астмата (виж точка 4.2).

Проведено е двойно сляпо, рандомизирано, паралелно групово изпитване с 18 пациенти на възраст  $\geq 18$  години с персистираща астма за оценка на безопасността и степента на поносимост на приема на 2 инхалации два пъти дневно (двойна доза) на Seretide за период от две седмици. Резултатите показват, че удвояване на дозата води до малко покачване на нежеланите реакции.





свързани с бета-агониста (тремор; 1 пациент [1%] срещу 0, палпитации; 6 [3%] срещу 1 [<1%], мускулни спазми; 6 [3%] срещу 1 [<1%]) и подобно увеличение на нежеланите реакции, свързани с инхалаторния кортикостероид (напр. кандидоза на устата; 6 [6%] срещу 16 [8%], пресипналост; 2 [2%] срещу 4 [2%]) в сравнение с приема на една инхалация два пъти дневно. Малкото покачване на нежеланите реакции, свързани с бета-агониста трябва да бъде вземано под внимание в случай, че лекарят обмисля удвояване на дозата на Seretide при възрастни пациенти, нуждаещи се от допълнително кратковременно (до 14 дни) инхалаторно кортикостероидно лечение.

### ✓ Клинични изпитвания със Seretide при ХОББ

TORCH е 3-годишно проучване за оценка на ефекта от лечението със Seretide 50/500 µg два пъти дневно, салметерол Diskus 50 µg, два пъти дневно, флутиказон пропионат (FP) Diskus 500 µg, два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Чрез двойно слеп способ са рандомизирани пациенти с ХОББ с изходни параметри (пред-бронходилататорно)  $FEV_1 < 60\%$  от предвиденото нормално. По време на проучването на пациентите е била разрешена обичайната терапия за ХОББ с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, дълго-действащи бронходилататори и продължително лечение със системни кортикостероиди. Преживяемостта в края на третата година е проследена при всички пациенти независимо от преустановяване на приема на медикацията по проучването. Основната крайна точка на изпитването е била намаляване на общата смъртност в края на третата година за пациентите на Seretide срещу тази на плацебо.

	Плацебо N = 1524	Салметерол 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Общата смъртност в края на третата година				
Брой на смъртни случаи (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Съотношение на риска спрямо Плацебо (ДИс) p стойност	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Съотношение на риска Seretide 50/500 спрямо компонентите му (ДИс) p стойност	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

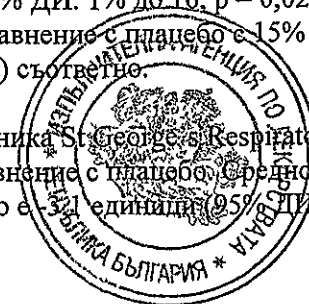
1. несигнификантна стойност на p след коригиране за 2 междинни анализа на основното сравнение на ефикасността посредством логаритмично ранкиран анализ, стратифициран по пушачески статус.

Наблюдава се тенденция към подобряване на преживяемостта при пациенти, лекувани със Seretide в сравнение с този на плацебо в рамките на 3 години, въпреки че не е достигната статистически значимост,  $p \leq 0,05$ .

Процентът на пациентите, починали през три годишния период по причини, свързани със заболяването ХОББ са били 6,0% при плацебо, 6,1% при салметерол, 6,9% при FP и 4,7% при тези, приемали Seretide.

Средният брой на умерено тежките и тежки екзецербации годишно е значително намален със Seretide в сравнение с екзецербациите при пациенти на салметерол, FP и плацебо (средна честота в групата на Seretide 0,85 в сравнение с 0,97 в групата на салметерол, 0,93 в групата на FP и 1,13 в групата на плацебо). Това може да се представи като намаляване на честотата на умерено тежките и тежките екзецербации с 25% (95% ДИ: 19% до 31%,  $p < 0,001$ ) в сравнение с плацебо, 12% в сравнение със салметерол (95% ДИ: 5% до 19%,  $p = 0,002$ ) и 9% в сравнение FP (95% ДИ: 1% до 16%,  $p = 0,024$ ). Салметерол и FP значително намаляват честотата на екзецербациите в сравнение с плацебо с 15% (95% ДИ: 7% до 22%,  $p = 0,001$ ) и с 18% (95% ДИ: 11% до 24%,  $p = 0,001$ ) съответно.

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез въпросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), е подобро при всяка от активните терапии в сравнение с плацебо. Средното подобрене през три годишния период при Seretide в сравнение с плацебо е 3,1 единици (95% ДИ: -4,1



до -2,1;  $p < 0,001$ ) в сравнение със салметерол е -2,2 единици ( $p < 0,001$ ) и в сравнение с FP е -1,2 единици ( $p < 0,017$ ). Понижение от 4 единици се приема за клинично значимо.

Изчислената вероятност в рамките на 3 години да бъде докладвана пневмония като нежелана лекарствена реакция е 12,3% за плацебо, 13,3% за салметерол, 18,3 за FP и 19,6% за Seretide (Съотношение на риска за Seretide спрямо плацебо: 1,64, 95% ДИ: 1,33 до 2,01;  $p < 0,001$ ). Не е имало увеличаване на смъртните случаи свързани с пневмония; смъртните случаи по време на терапията, за които е преценено, че основно се дължат на пневмония са били 7 за плацебо, 9 за салметерол, 13 за FP и 8 за Seretide. Не е имало значима разлика във вероятността за костни фрактури (5,1% плацебо, 5,1 салметерол, 5,4 FP и 6,3 Seretide; Съотношение на риска за Seretide спрямо плацебо: 1,22; 95% ДИ: 0,85 до 1,72;  $p = 0,248$ ).

Резултатите от плацебо-контролирани клинични изпитвания, провеждани за период от 6 и 12 месеца показват, че редовната употреба на Seretide Diskus 50/500  $\mu\text{g}$  подобрява белодробната функция, намалява задуха и необходимостта от употреба на бързодействащи медикаменти за облекчаване на дишането.

### Многоцентрово клинично изпитване със салметерол при астма (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART)

SMART е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово, 28-седмично изпитване, проведено в САЩ, сравняващо 13 176 пациенти, приемащи салметерол (50  $\mu\text{g}$  два пъти дневно) и 13 179 пациенти, приемащи плацебо в допълнение към обичайната терапия при астма. Включвани са пациенти над 12 годишна възраст с астма, които са приемали антиастматични лекарства (но не дългодействащи бета-2 агонисти). Регистрирано е първоначално приложение на инхалаторни кортикостероиди в началото на проучването, като това не е било изискване в проучването. Основната крайна точка в SMART е била комбинираният брой от респираторно-свързана смъртност и респираторно-свързани животозастрашаващи събития.

Основни данни от SMART: основна крайна точка

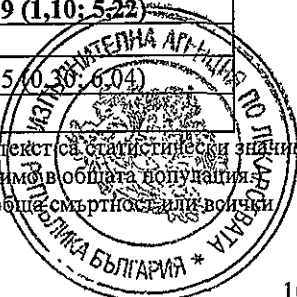
Група пациенти	Брой случаи, достигнали основната крайна точка/брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	салметерол	плацебо	
Всички пациенти	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Пациенти, приемащи ИКС	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Пациенти, не приемащи ИКС	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Афро-американски пациенти</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Рискът при Афро-американските пациенти е статистически значим при ниво 95%.)

Основни данни от SMART при първоначално приложение на инхалаторни кортикостероиди: вторични крайни точки

	Брой случаи, достигнали вторичен крайна точка/брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	салметерол	плацебо	
<b>Респираторно-свързана смъртност</b>			
Пациенти, приемащи ИКС	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Пациенти, не приемащи ИКС	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Комбиниране на смъртност, свързана с астма или животозастрашаващи случаи</b>			
Пациенти, приемащи ИКС	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Пациенти, не приемащи ИКС</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Смъртност, свързана с астма</b>			
Пациенти, приемащи ИКС	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Пациенти, не приемащи ИКС	9/7 049	0/7 041	*

(\* = не може да бъде пресметнато, тъй като няма случаи в плацебо групата. Цифрите с удебелен текст са статистически значими при ниво 95%. Достигането на вторичните крайни точки в горната таблица е статистически значимо в общата популация. Вторичните крайни точки на комбинирана обща смъртност или животозастрашаващи събития, обща смъртност или всички случаи на хоспитализация, не са достигнали статистическа значимост в общата популация.



### Механизъм на действие:

Seretide Diskus съдържа салметерол и флутиказон пропионат, които действат по различен начин. Механизмът на действие на двете лекарствени вещества е описан по-долу:

#### Салметерол:

Салметерол е селективен дълго-действащ (12 часа)  $\beta_2$ -адренорецепторен агонист с дълга странична верига, който се свързва с външната част на рецептора.

Салметерол осигурява по-дълготрайна бронходилатация, продължаваща най-малко 12 часа, в сравнение с краткочействащите конвенционални  $\beta_2$ -агонисти.

#### Флутиказон пропионат:

Приложен чрез инхалация в препоръчаните дози флутиказон пропионат оказва глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белия дроб, което дава в резултат редуциране на симптоматиката и обострянето на астмата без нежеланите реакции, които се наблюдават при системното приложение на кортикостероидите.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

При едновременното приложение на салметерол и флутиказон пропионат посредством инхалация фармакокинетиката на всеки компонент е подобна на тази наблюдавана при инхалаторното приложение на всяка от съставките поотделно. Следователно, за целите на фармакокинетиката всеки един от двата компонента може да се разглежда самостоятелно.

#### Салметерол:

Салметерол действа локално в белия дроб и затова плазмените нива не са показателни за терапевтичния ефект. Също така, налице са само ограничени данни за фармакокинетиката на салметерол поради технически трудности за оценка на медикамента в плазмата, дължащи се на ниските плазмени концентрации при терапевтични дози (приблизително 200 pg/ml или по-малко), достигани при инхалация.

#### Флутиказон пропионат:

Абсолютната бионаличност на инхалаторния флутиказон пропионат при здрави индивиди варира между приблизително 10 и 30% от нормалната доза в зависимост от използваното устройство за инхалация. При пациенти с астма или ХОББ е наблюдавана по-ниска степен на системна експозиция.

Системната резорбция се осъществява предимно в белия дроб, като в началото е бърза, а след това - продължителна. Остатъкът от инхалаторната доза може да се преглътне, но това допринася в минимална степен за системната експозиция поради ниската разтворимост във вода и предсистемния метаболизъм и дава в резултат бионаличност, по-малка от 1%. С повишаването на инхалираната доза се наблюдава линейно повишаване на системната експозиция.

Диспозицията на флутиказон пропионат се характеризира с висок плазмен клирънс (1 150 ml/min), голям обем на разпределение в стабилно състояние (приблизително 300 l) и терминално време на полуживот приблизително 8 часа.

Свързването с плазмените протеини е 91% .

Флутиказон пропионат се излъчва много бързо от системната циркулация, предимно като се метаболизира до един неактивен метаболит на карбоксилната киселина от ензима цитохром P450 CYP3A4. Други неидентифицирани метаболити са намерени във фекалиите.

Бъбречният клирънс на флутиказон пропионат е пренебрежимо нисък. По-малко от 5% от дозата се екскретира в урината главно като метаболити. Основната част от дозата се екскретира във фекалиите като метаболит или непроменено лекарствено вещество.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

При изпитванията с животни на салметерол ксинафоат и флутиказон пропионат, приложени поотделно, единствените ефекти, които могат да се отразят на лекарствената безопасност при човек са тези свързани с извънредно усилване на фармакологичните им действия.

При репродуктивни изпитвания с животни е наблюдавано, че глюкокортикостероидите индуцират малформации (вродена цепка на небцето, скелетни малформации). Не се предполага тези резултати да са релевантни за хора при употреба на препоръчаните дози. Изпитвания с животни на салметерол ксинафоат са показали ембрионална токсичност само при високи нива на експозиция.

При едновременното приложение на двете лекарствени вещества при плъхове в дози, свързани с известни глюкокортикостероид индуцирани малформации е наблюдавана повишена честота на случаи на транспонирана умбиликална артерия и непълна осификация на окципиталната кост.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate (съдържа млечни протеини)

### 6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3. Срок на годност

18 месеца.

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.

### 6.5. Данни за опаковката

Прахът за инхалация се намира в блистери (гнезда) в PVC лента, покрита с отлепящо се ламинирано фолио. Лентата е поставена в инхалаторно устройство, отлято от пластмаса.

Инхалаторното устройство се предлага с лента, съдържаща 28 или 60 равномерно разположени блистера.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Праховото инхалаторно устройство Diskus освобождава прах, който се вдишва в белите дробове. Diskus има брояч на дозите, който показва оставащите дози.

В листовката с информация за пациента се съдържат подробни указания за употреба.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road, Greenford,  
Middlesex UB6 0NN,  
Великобритания



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Seretide Diskus 50/100 микрограма/вдишване (доза),  
прах за инхалация, предварително дозиран – Рег. № 20000234

Seretide Diskus 50/250 микрограма/вдишване (доза),  
прах за инхалация, предварително дозиран – Рег. № 20000232

Seretide Diskus 50/500 микрограма/вдишване (доза),  
прах за инхалация, предварително дозиран – Рег. № 20000233

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 06/06/2000

Дата на подновяване на разрешението: 15/02/2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2007

