

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Seretide Diskus 50 microgram/100 microgram/dose, inhalation powder, pre-dispensed
Серетид Дискус 50 микрограма/100 микрограма/вдишване (доза), прах за инхалация,
предварително дозиран

Seretide Diskus 50 microgram/250 microgram/dose, inhalation powder, pre-dispensed
Серетид Дискус 50 микрограма/250 микрограма/вдишване (доза), прах за инхалация,
предварително дозиран

Seretide Diskus 50 microgram/500 microgram/dose, inhalation powder, pre-dispensed
Серетид Дискус 50 микрограма/500 микрограма/вдишване (доза), прах за инхалация,
предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН 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 пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

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 β -2-агонист и инхалаторен кортикостероид:

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

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

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Seretide е показан за симптоматично лечение на пациенти с ХОББ с $FEV_1 < 60\%$ от предвиденото нормално (пред-бронходилаторно), с анамнеза за повторни екзацербации и със



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 микрограма/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 (50 микрограма салметерол и 100 микрограма флутиказон пропионат) два пъти дневно.

Максимално одобрената доза флутиказон пропионат, доставян от Seretide Diskus при деца е 100 микрограма два пъти дневно.

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

ХОББ:

Възрастни:

по една инхалация (50 микрограма салметерол и 500 микрограма 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 активните 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



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 силни СYP3A инхибитори (вж. 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 (вж. точки 4.8 и 5.1). В същото изпитване е наблюдавано, че по-възрастните пациенти, пациентите с по-нисък индекс на телесната маса ($< 25 \text{ kg/m}^2$) и пациентите с много тежка форма на заболяването ($\text{ФЕО}_1 < 30\%$ от предвиденото нормално) са най-заstraшени 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. Ако пациент с тежка ХОББ е имал пневмония, е необходима преоценка на лечението със Seretide Diskus.

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 (вж. 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.

Едновременната употреба на системен кетоконазол значително увеличава системната експозиция на салметерол. Това може да доведе до увеличение на случаите на системни ефекти (напр. удължаване на QT интервала и палпитации). Едновременното лечение с кетоконазол или други силни СYP3A4 инхибитори трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

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

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

Едновременната терапия с други β -адренергични лекарства може да има потенциален адитивен ефект.

Флутиказон пропионат

При нормални условия след инхалиране на доза флутиказон пропионат се постигат ниски плазмени концентрации, поради екстензивен метаболизъм при първо преминаване и



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 ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), 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.



* 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 β_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 (вж. точка 5.1).

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 (вж. точка 4.4).

Много рядко са съобщавани случаи на хипергликемия (вж. точка 4.4).

Както и при останалите продукти за инхалаторно приложение е възможна поява на парадоксален бронхоспазъм (вж. 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 активни вещества:

Симптомите на предозиране със салметерол са тремор, главоболие и тахикардия. Предпочитаните антидоти са кардиоселективните β -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 β -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 СВОЙСТВА

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 юноши с персистираща астма сравнява безопасността и ефикасността на лечението



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 микрограма/500 микрограма два пъти дневно, салметерол Diskus 50 микрограма, два пъти дневно, флутиказон пропионат (FP) Diskus 500 микрограма, 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-бронходилаторно) $FEV_1 < 60\%$ от предвиденото нормално. По време на проучването на пациентите е била разрешена обичайната терапия за ХОББ с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, дълго-действащи бронходилатори 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) р 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 ¹
Съотношение на риска Seretide 50/500 спрямо компонентите му (ДИс) р 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 р 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 тези на плацебо в рамките на 3 години, въпреки че не е достигната статистическа 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 екзацербации годишно е значително намален със Seretide в сравнение с екзацербациите 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 екзацербации 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 екзацербациите 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

(* = 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 активни вещества е описан по-долу:

Салметерол:

Салметерол е селективен дълго-действащ (12 часа) β_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 краткодействащите конвенционални β_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 лекарството в плазмата, дължащи се на ниските плазмени концентрации при терапевтични дози (приблизително 200 пикограма/ml или по-малко), достигани при инхалация.

Флутиказон пропионат:

Абсолютната бионаличност на инхалаторния флутиказон пропионат при здрави индивиди варира между приблизително 5 и 11% 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



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

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

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

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

Дата на първо разрешаване: 06/06/2000

Дата на последно подновяване: 15/02/2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

