

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Серетид Дискус 50 микрограма/100 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

Seretide Diskus 50 micrograms/100 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

Серетид Дискус 50 микрограма/250 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

Seretide Diskus 50 micrograms/250 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

Серетид Дискус 50 микрограма/500 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

Seretide Diskus 50 micrograms/500 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундшука) от 47 микрограма салметерол (*salmeterol*) (като салметерол ксинафоат) (*as salmeterol xinafoate*) и 92, 231 или 460 микрограма флутиказон пропионат (*fluticasone propionate*). Това съответства на предварително дозирана доза от 50 микрограма салметерол (*salmeterol*) (като салметерол ксинафоат) (*as salmeterol xinafoate*) и 100, 250 или 500 микрограма флутиказон пропионат (*fluticasone propionate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка освободена доза съдържа до 12,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

Устройство, отлято от пластмаса, съдържащо блистерна лента с 28 или 60 равномерно разположени блистера (гнезда).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Астма

Серетид Дискус е показан за редовна терапия на астма, когато е подходящо прилагането на комбиниран продукт (дългодействащ β_2 агонист и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти с незадоволителен контрол на фона на лечение с инхалаторни кортикостероиди и с кратко-действащ β_2 агонист при нужда
или
- пациенти с постигнат адекватен контрол при едновременно прилагани инхалаторен

кортикостероид и дълго действащ β_2 агонист.

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

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Серетид е показан за симптоматично лечение на пациенти с ХОББ с $FEV_1 < 60\%$ 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

Дозировка

Начин на приложение: Инхалаторно приложение.

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че за постигане на оптимален ефект Серетид Дискус 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 Серетид и дозировката да се променя само по лекарско предписание. **Дозировката следва да се коригира до достигане на най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите. В случаите, при които адекватен контрол над симптомите се поддържа с най-ниската концентрация на комбинирания продукт, 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 β_2 -агонист, може да се премине към Серетид Дискус, прилаган веднъж дневно. В случаите, когато Серетид Дискус 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 Серетид Дискус, която да съдържа подходящата доза флутиказон пропионат. Ако се налага дозиране извън препоръчаните за Серетид Дискус терапевтични схеми, могат да се използват подходящи дози на β_2 -агонист и/или кортикостероид.

Препоръчителни дози:

Астма

Възрастни и юноши на и над 12 години:

- по една инхалация (50 микрограма салметерол и 100 микрограма флутиказон пропионат)
два пъти дневно
- или
- по една инхалация (50 микрограма салметерол и 250 микрограма флутиказон пропионат)
два пъти дневно
- или
- по една инхалация (50 микрограма салметерол и 500 микрограма флутиказон пропионат)
два пъти дневно.

Краткосрочна употреба на Серетид може да се обмисли като първоначална поддържаща терапия при възрастни или юноши с умерено тежка персистираща астма (пациенти със симптоми през деня, ежедневно приложение на лекарства за бързо облекчаване на симптомите

и умерено 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 микрограма салметерол и 100 микрограма флутиказон пропионат два пъти дневно. След постигане на контрол над астмата, лечението трябва да се преразгледа и да се обмисли дали пациентите да продължат лечението само с инхалаторен кортикостероид. При продължаване на лечението само с инхалаторен кортикостероид, е важно пациентите да бъдат преглеждани редовно.

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. Серетид не е показан за първоначална терапия на лека форма на астма. Серетид 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.

Педиатрична популация

Деца на и над 4 години:

по една инхалация (50 микрограма салметерол и 100 микрограма флутиказон пропионат) два пъти дневно.

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

Няма данни за употребата на Серетид 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 старческа възраст или такива с бъбречни нарушения не е необходима корекция на дозировката. Няма данни за употребата на Серетид Дискус при пациенти с чернодробно увреждане.

Използване на устройството Дискус:

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

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към което и да е от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Влошаване на заболяването

Серетид Дискус 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 при себе си по всяко време инхалаторното си лекарство за облекчаване на остър астматичен пристъп.

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

По време на лечение със Серетид Дискус могат да настъпят сериозни нежелани реакции, свързани с астмата и екзацербации на астмата. 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 Серетид Дискус.

Увеличената нужда от употреба на лекарства за купиране на пристъпи (краткодействащи бронходилататори), или понижен отговор към лекарствата за купиране на пристъпи, показва влошаване на контрола върху заболяването и налага преглед на пациента от лекар.

Рязкото и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде консултиран неотложно от лекар. В този случай следва да се обмисли увеличаване на дозировката на кортикостероидите.

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

При пациенти с ХОББ с екзацербации обичайно е показано лечение със системни кортикостероиди, поради това такива пациенти трябва да бъдат съветвани да потърсят лекарска консултация, ако по време на лечение със Серетид настъпи влошаване на симптомите.

Лечението със Серетид 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, Серетид Дискус трябва да се прилага внимателно при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и при гъбични, вирусни или други инфекции на дихателните пътища. В случай че е показано, трябва незабавно да се назначи подходящо лечение.

Сърдечносъдови ефекти

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

Хипергликемия

Много рядко е докладвано повишение на нивата на кръвната захар (вж. точка 4.8) и това трябва

да се има предвид при предписването на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Парадоксален бронхоспазъм

Както и при всяка друга инхалаторна терапия може да се развие парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличаване на хриповете и задуха след прием на доза. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащ бронходилататор и трябва незабавно да се лекува. Терапията със Серетид Дискус трябва незабавно да се прекрати, да се направи оценка на състоянието на пациента и в случай на необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Докладвани са фармакологични нежелани реакции, в резултат на лечението с β_2 агонисти, като тремор, палпитации и главоболие, но тези реакции са преходни и намаляват в хода на редовното лечение.

Помощни вещества

Серетид Дискус съдържа лактоза монохидрат в количество до 12,5 mg/доза. Това количество обикновено не предизвиква проблеми при пациенти с непоносимост към лактоза. Помощното вещество лактоза съдържа малки количества млечни протеини, които могат да предизвикат алергични реакции.

Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

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 много по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, понижаване на минералната плътност на костите, катаракта и глаукома, и по-рядко психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия (предимно при деца) (вж. по-долу подзаглавие „Педиатрична популация“, за информацията относно системните реакции на инхалаторните кортикостероиди при деца и юноши). **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-ниската доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Също така са описани много редки случаи на потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза при дози на флутиказон пропионат между 500 и по-малко от 1 000 микрограма. 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 анорексия, коремна болка, загуба на тегло, уморяемост, 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. Поради тази причина тези пациенти трябва да се лекуват с особено внимание и редовно да се проследява надбъбречната им функция. Подобен риск съществува и при пациентите, при които в миналото се е налагала спешна терапия с кортикостероиди във високи дози. Възможността за остатъчно 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 мощни СУРЗА инхибитори (вж. точка 4.5).

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

Взаимодействия с мощни инхибитори на СУРЗА4

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 мощни СУРЗА4 инхибитори трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Педиатрична популация

При деца и юноши на възраст под 16 години, приемащи високи дози флутиказон пропионат (обикновено $\geq 1\ 000$ микрограма дневно) рискът от системни нежелани реакции може да е повишен. Системни реакции е възможно да се появят по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, остра надбъбречна криза и забавяне на растежа при деца и юноши и по-рядко, психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия. Трябва да се обмисли насочване на детето или юношата към специалист по детски респираторни заболявания.

Препоръчва се редовно измерване височината на децата, лекувани дълго време с инхалаторни кортикостероиди. **Дозировката на инхалаторния кортикостероид трябва да се коригира до достигане на най-ниската доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

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

β -адренергичните блокери могат да отслабят или да антагонизират действието на салметерол. Както неселективните, така и селективните β -блокери трябва да се избягват, освен ако има наложителни причини за тяхното приложение. В резултат на лечението с β_2 -агонисти може да настъпи потенциално тежка хипокалиемия. Препоръчва се особено внимание при остро протичаща тежка астма, тъй като този ефект може да се потенцира от едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици.

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 значително системно изчистване, медирано от цитохром СYP3A4 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 интраназално приложен флутиказон пропионат при здрави хора е установено, че 100 mg ритонавир (много мощен инхибитор на цитохром СYP3A4) 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 потискане 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 СYP3A 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. Едновременното лечение с други мощни инхибитори на СYP3A, като итраконазол и продукти, съдържащи кобицистат, и умерени СYP3A инхибитори, като еритромицин, също се очаква да повиши системната експозиция на флутиказон пропионат и да увеличи риска от системни нежелани лекарствени реакции. Едновременно приложение трябва да се избягва, освен ако ползата превишава потенциално увеличавения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни нежелани реакции.

Салметерол

Мощни СYP3A4 инхибитори

Едновременното прилагане на кетоконазол (400 mg перорално веднъж дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци за 7 дни води до значително увеличение на експозицията на плазмения салметерол (1,4-пъти C_{max} и 15-пъти AUC). Това може да доведе до увеличение на случаите на други системни ефекти при лечение

със салметерол (напр. удължаване на QT интервала и палпитации) в сравнение със самостоятелно приложение на салметерол или кетоконазол (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота, нивата на кръвната захар и калия в кръвта. Едновременното прилагане на салметерол с кетоконазол не е увеличило полуживота на елиминиране или акумулацията на салметерол при повторно приложение.

Едновременното лечение с кетоконазол трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции. Възможно е да съществува подобен риск при взаимодействие с други мощни СYP 3A4 инхибитори (напр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени СYP3A4 инхибитори

Едновременното прилагане на еритромицин (500 mg перорално три пъти дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави лица за 6 дни е довело до малко, но статистически незначително увеличение на експозицията на салметерол (1,4 пъти C_{max} и 1,2 пъти AUC). Едновременното прилагане с еритромицин не е свързано със сериозни нежелани реакции.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Няма данни при хора. Изследванията при животни не показват повлияване на фертилитета от салметерол или флутиказон пропионат.

Бременност

Голямото количество данни, събрани при бременни жени (повече от 1 000 проследени бременности) не свидетелстват за малформации или фетална/неонатална токсичност, свързани със Серетид. Изследвания при животни показват репродуктивна токсичност след приложение на β_2 -адренорецепторни агонисти и глюкокортикостероиди (вж. 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.

Кърмене

Не е известно дали салметерол и флутиказон пропионат/метаболити се отделят в човешката кърма.

Изследвания показват, че салметерол и флутиказон пропионат, и техните метаболити, се екскретират в кърмата на плъхове.

Не може да бъде изключен риск за кърмените новородени/кърмачетата. Необходимо е да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се прекрати терапията със Серетид като се прецени ползата за детето от кърменето и ползата от лечението за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Серетид Дискус не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Тъй като Серетид съдържа салметерол и флутиказон пропионат, типът и тежестта на нежеланите реакции, свързани 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 по системно-органен клас и честота. Честотата се дефинира по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде определена). Честотите са определени по данни от клинични изпитвания. Случаите на нежелани реакции при плацебо не са отчетени.

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидоза на устата и гърлото	Чести
	Пневмония (при пациенти с ХОББ)	Чести ^{1,3,5}
	Бронхит	Чести ^{1,3}
	Езофагеална кандидоза	Редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви:	
	Реакции на кожна свръхчувствителност	Нечести
	Ангиоедем (главно едем на лицето и орофаринкса)	Редки
	Симптоми от страна на дихателната система (диспнея)	Нечести
	Симптоми от страна на дихателната система (bronхоспазъм)	Редки
	Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	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	Редки ⁴
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Чести ³
	Хипергликемия	Нечести ⁴
Психични нарушения	Безпокойство	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести
	Промени в поведението, включително психомоторна хиперактивност и раздразнителност (главно при деца)	Редки
	Депресия, агресия (предимно при деца)	Неизвестна честота

Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести ¹ Нечести
Нарушения на очите	Катаракта Глаукома Замъглено зрение	Нечести Редки ⁴ Неизвестна честота ⁴
Сърдечни нарушения	Палпитации Тахикардия Сърдечни аритмии (включително надкамерна тахикардия и екстрасистолия) Предсърдно мъждене Ангина пекторис	Нечести Нечести Редки Нечести Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринофарингит Дразнене в гърлото Пресипналост/дисфония Синузит Парадоксален бронхоспазъм	Много чести ^{2,3} Чести Чести Чести ^{1,3} Редки ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кръвонасядане	Чести ^{1,3}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми Травматични фрактури Артралгия Миалгия	Чести Чести ^{1,3} Чести Чести

1. Често съобщавани при плацебо
2. Много често съобщавани при плацебо
3. Съобщавани през 3 годишния период на проучване при пациенти с ХОББ
4. Вижте точка 4.4
5. Вижте точка 5.1

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщават се фармакологични нежелани лекарствени реакции при лечение с β_2 -агонисти като тремор, палпитации и главоболие, като те показват тенденция да бъдат преходни и да отзвучават в хода на лечението.

Както и при всяка друга инхалаторна терапия може да се развие парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличаване на хриповете и задуха след прием на доза. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащ бронходилататор и трябва незабавно да се лекува. Терапията със Серетид Дискус трябва да се прекрати веднага, да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Нежелани лекарствени реакции на флутиказон пропионат, които могат да се появят при някои пациенти, са пресипване и кандидоза в устата и гърлото и рядко езофагит. Пресипването и случаите на кандидоза в устата и гърлото могат да се облекчат чрез изплакване на устата с вода и/или измиване на зъбите след приема на Серетид Дискус. Симптоматичната кандидоза в

устата и гърлото може да се лекува с локална противогъбична терапия едновременно с употребата на Серетид Дискус.

Педиатрична популация

Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция и забавяне на растежа при деца и юноши (вж. точка 4.4). При деца могат да се наблюдават също безпокойство, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

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

Признаците и симптомите на предозиране със салметерол са замаяност, повишаване на систоличното кръвно налягане, тремор, главоболие и тахикардия. В случай, че лечението със Серетид, 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 и затова серумните нива на калия трябва да се проследяват. В този случай трябва да се прецени възстановяването на калия.

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: Надбъбречният резерв трябва да се проследява и може да е необходимо лечение със системен кортикостероид. След стабилизиране, лечението с инхалаторен кортикостероид в препоръчаната доза трябва да се възобнови. Вижте точка 4.4: риск от потискане на надбъбречната функция.

При случаи на остро и хронично предозиране на флутиказон пропионат лечението със Серетид трябва 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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти:

Серетид Дискус 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 в препоръчителни дози.

Флутиказон пропионат:

Флутиказон пропионат, приложен чрез инхалация в препоръчителните дози, оказва глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до редуциране на симптоматиката и екзацербациите на астмата, и е с по-малко нежелани реакции, отколкото при системното приложение на кортикостероидите.

Клинична ефикасност и безопасност

Серетид 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 със Серетид 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 Серетид са постигнали контрол върху астмата в сравнение с тези, лекувани само с инхалаторни кортикостероиди (ИКС) и този контрол е бил постигнат при по-ниска доза на инхалаторния кортикостероид.

**Добре контролирана астма* е била постигната по-бързо със Серетид отколкото само с ИКС. Времето за лечение за 50% от пациентите до постигане на първа индивидуална *добре контролирана* седмица е било 16 дни за групата на Серетид в сравнение с 37 дни за групата на ИКС. В подгрупата на астматиците, нелекувани със стероиди, времето до постигане на първа индивидуална *добре контролирана* седмица е било 16 дни при лечение със Серетид в сравнение с 23 дни при лечение с ИКС.

Пълните резултати от проучването 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 β_2 -агонисти)	78 %	50 %	70 %	40 %
Ниска доза ИКС (≤ 500 микрограма беклометазон дипропионат или еквивалент/ден)	75 %	44 %	60 %	28 %
Средна доза ИКС (> 500 до 1 000 микрограма беклометазон дипропионат или еквивалент/ден)	62 %	29 %	47 %	16 %
Обединени резултати от трите вида лечение	71 %	41 %	59 %	28 %

*Добре контролирана астма: по-малко от или равно на 2 дни с точков сбор на симптомите по-голям от 1 (точков сбор 1 се дефинира като „поява на симптоми за кратък времеви период през деня”); използване на бързодействащи β_2 -агонисти през два или по-малко от два дни, или при 4 или по-малко от 4 случая на седмица; повече от или равно на 80 % от предвидените стойности на сутрешния върхов експираторен дебит; без събуждане през нощта, без екзацербации и без нежелани лекарствени реакции, налагащи промяна на терапията.

**Пълен контрол на астмата: няма симптоми, няма употреба на бързодействащи β_2 -агонисти, по-високи или равни на 80 % от предвидените стойности на сутрешния върхов експираторен дебит, 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 Серетид 50 микрограма/100 микрограма два пъти дневно при пациенти с умерено тежка персистираща астма, за които е крайно необходимо постигане на бърз контрол на астмата (вж. точка 4.2).

Проведено е двойно сляпо, рандомизирано, паралелно групово изпитване с 318 пациенти на възраст ≥ 18 години с персистираща астма за оценка на безопасността и степента на поносимост на приема на 2 инхалации два пъти дневно (двойна доза) на Серетид за период от две седмици. Изпитването показва, че удвояването на дозата, при всяка концентрация на Серетид, за период до 14 дни, води до малко покачване на нежеланите реакции, свързани с β 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 β агониста трябва да бъде вземано под внимание в случай, че лекарят обмисля удвояване на дозата на Серетид 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 Серетид Дискус 50 микрограма/500 микрограма два пъти дневно, салметерол Дискус 50 микрограма, два пъти дневно, флутиказон пропионат (FP) Дискус 500 микрограма, два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Чрез двойно сляп способ са рандомизирани пациенти с ХОББ с изходни параметри (пред-бронходилататорно) $FEO_1 < 60$ % 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. Първичната крайна точка на изпитването е била намаляване на общата смъртност в края на третата година за пациентите на Серетид срещу тази на плацебо.

	Плацебо N = 1524	Салметерол 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Серетид 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 ¹
Съотношение на риска Серетид 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 Серетид 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 Серетид.

Средният брой на умерено тежките и тежки екзацербации годишно е значително намален със Серетид в сравнение с екзацербациите при пациенти на салметерол, FP и плацебо (средна честота в групата на Серетид 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 с FP (95 % ДИ: 1 % до 16, $p = 0,024$). Салметерол и FP значително намаляват честотата на екзацербациите в сравнение с плацебо съответно с 15 % (95 % ДИ: 7 % до 22 %, $p < 0,001$) и с 18 % (95 % ДИ: 11 % до 24 %, $p < 0,001$).

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 Серетид 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 Серетид (Съотношение на риска за Серетид 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 Серетид. Не е имало значима разлика във вероятността за костни фрактури (5,1 % плацебо, 5,1 % салметерол, 5,4 % FP и 6,3 % Серетид; Съотношение на риска за Серетид спрямо плацебо: 1,22; 95 % ДИ: 0,87 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 Серетид Дискус 50 микрограма/500 микрограма подобрява белодробната функция, намалява задуха и необходимостта от употреба на бързодействащи лекарства за облекчаване на дишането.

SCO40043 and SCO100250 са рандомизирани, двойно слепи, паралелно групови, репликативни изпитвания, сравняващи ефекта на Серетид 50/250 микрограма два пъти дневно (дозировка, неодобрена за лечение на ХОББ в Европейския съюз) спрямо салметерол 50 микрограма два пъти дневно върху годишната честота на умерени/тежки екзацербации при лица с ХОББ с ФЕО₁ по-малък от 50 % от предвиденото и с анамнеза за екзацербации. Умерени/тежки екзацербации са били определяни като влошаващи се симптоми, при които се е налагало лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици или хоспитализация.

Изпитванията са имали 4 седмици въвеждащ период, по време на който всички лица са приемали незаслепено салметерол/FP 50/250, за да се стандартизира ХОББ фармакотерапията и да се стабилизира заболяването преди рандомизиране на заслепеното лечение за 52 седмици. Лицата са били рандомизирани 1:1 на салметерол/FP 50/250 (общо ИТТ n = 776) или салметерол (общо ИТТ n = 778). Преди въвеждащия период, лицата са прекъснали употребата на предишни лекарства за ХОББ, с изключение на кратко-действащи бронходилататори. Едновременната употреба на инхалаторни дълго-действащи бронходилататори (β_2 -агонисти и антихолинергици), продукти, съдържащи комбинацията ипратропиум/салбутамол, перорални β_2 -агонисти и продукти, съдържащи теофилин, не са били позволявани по време на лечението. Перорални кортикостероиди и антибиотици са били позволявани за остро терапевтично повлияване на екзацербациите на ХОББ с точно определени указания за употреба. По време на изпитванията лицата са приемали салбутамол при нужда.

Резултатите от двете изпитвания показват, че лечението със Серетид 50/250 води до значително по-ниска годишна честота на умерените/тежките екзацербации на ХОББ в сравнение със салметерол (SCO40043: съответно 1,06 и 1,53 на човек за година, съотношение на честотата 0,70, 95 % CI: 0,58 до 0,83, p < 0,001; SCO100250: съответно 1,10 и 1,59 на човек за година, съотношение на честотата 0,70, 95 % CI: 0,58 до 0,83, p < 0,001). Находките за вторичните показатели за ефикасност (време до първа умерена/тежка екзацербация, годишната честота на екзацербации, налагащи употребата на перорални кортикостероиди и сутрешен ФЕО₁ преди прием на дозата) показват значително предимство на Серетид 50/250 микрограма два пъти дневно спрямо салметерол. Профилът на нежеланите реакции е бил сходен, с изключение на по-висока честота на пневмонии и известните локални нежелани реакции (кандидоза и дисфония) в групата на Серетид 50/250 микрограма два пъти дневно в сравнение със салметерол. Нежелани реакции, свързани с пневмония, са били докладвани при 55 (7 %) лица в групата на Серетид 50/250 микрограма два пъти дневно и при 25 (3 %) в групата на салметерол. Повишената честота на докладвана пневмония със Серетид 50/250 микрограма два пъти дневно показва величина, сходна с тази на честотата, съобщавана след лечение със Серетид 50/500 микрограма два пъти дневно в изпитването TORCH.

Астма

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

Многоцентровото клинично изпитване със салметерол при астма (SMART) е 28-седмично изпитване, проведено в САЩ, което оценява безопасността на салметерол в сравнение с плацебо, добавени към обичайната терапия при възрастни и юноши. Въпреки че няма значителни разлики в първичната крайна точка за комбинирания брой от смъртни случаи, свързани с дихателната система и животозастрашаващи събития, свързани с дихателната система, проучването показва значително увеличение на смъртните случаи, свързани с астма, при пациенти, приемащи салметерол (13 смъртни случая от 13 176 пациенти, лекувани със салметерол спрямо 3 смъртни случая от 13 179 пациенти на плацебо). Проучването не е

предназначено да оцени въздействието на едновременната употреба на инхалаторен кортикостероид, и само 47 % от лицата съобщават за употреба на ИКС на изходно ниво.

Безопасност и ефикасност на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно при астма

Проведени са две многоцентрови 26-седмични изпитвания за сравнение на безопасността и ефикасността на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно, като едното изпитване (AUSTRI) е при възрастни и юноши, а другото изпитване (VESTRI) е при педиатрични пациенти на възраст 4-11 години. И при двете изпитвания включените участници имат умерено тежка до тежка персистираща астма с анамнеза за хоспитализация, свързана с астмата или екзацербация на астмата през предходната година. Първичната цел на всяко от изпитванията е да се определи дали добавянето на дългодействащ бета₂-агонист (ДДБА) към терапия с ИКС (салметерол-FP) е неинфериорно на ИКС (FP) самостоятелно, по отношение на риска от сериозни събития, свързани с астмата (хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация и смърт). Вторична цел за ефикасност на тези изпитвания, е да се оцени дали ИКС/ДДБА (салметерол-FP) превъзхожда терапията с ИКС самостоятелно (FP) по отношение на тежка екзацербация на астмата (която се определя като влошаване на астмата, налагащо употреба на системни кортикостероиди най-малко за 3 дни или хоспитализация в болница, или посещение в отделение за спешна помощ, поради астма, изискваща системни кортикостероиди).

Общо 11 679 и 6 208 участници са рандомизирани и получават лечение, съответно в изпитванията AUSTRI и VESTRI. За първичната крайна точка за безопасност, е постигната неинфериорност и в двете изпитвания (вж. таблицата по-долу).

Сериозни събития, свързани с астмата в 26-седмичните изпитвания AUSTRI и VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n = 5 834)	FP самостоятелно (n = 5 845)	Салметерол-FP (n = 3 107)	FP самостоятелно (n = 3 101)
Съставна крайна точка (Хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация или смърт)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Салметерол-FP/FP коефициент на риск (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Смърт	0	0	0	0
Хоспитализация, свързана с астмата	34	33	27	21
Ендотрахеална интубация	0	2	0	0

^a Ако получената оценка за горна граница на 95% CI за относителния риск е по-малка от 2,0, се прави заключение за неинфериорност.

^b Ако получената оценка за горна граница на 95% CI за относителния риск е по-малка от 2,675, се прави заключение за неинфериорност.

За вторичната крайна точка за ефикасност, и в двете изпитвания се наблюдава намаление във времето до първа екзацербация на астмата за салметерол-FP, в сравнение с FP, но само в изпитването AUSTRI се достига статистическа значимост:

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n = 5 834)	FP самостоятелно (n = 5 845)	Салметерол-FP (n = 3 107)	FP самостоятелно (n = 3 101)
Брой участници с екзацербация на астмата	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Салметерол-FP/FP коефициент на риск (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Педиатрична популация

В проучване SAM101667, при 158 деца на възраст 6-16 години със симптоматична астма, комбинацията от салметерол/флутиказон пропионат е показала ефикасност, равна на тази при приложението на двойна доза флутиказон пропионат по отношение на контрола над симптомите и белодробната функция. Изпитването не е дизайнирано да проследява ефекта върху екзацербациите.

Опитът от 12-седмично изпитване при деца на възраст между 4 и 11 години [n=257], приемали два пъти дневно салметерол/флутиказон пропионат 50/100 или салметерол 50 mcg + флутиказон пропионат (FP) 100 mcg показва, че и при двете терапевтични рамена върховият експираторен дебит се е повишил с 14 %, и също така, е наблюдавано подобрение в симптоматиката и употребата на салбутамол за бързо облекчаване. Не са наблюдавани разлики между двете терапевтични рамена. Не е имало разлики в параметрите на безопасност между двете терапевтични рамена.

В 12-седмично рандомизирано, паралелно групово проучване при деца на възраст между 4 и 11 години [n=203] с персистираща астма, които са имали симптоми на фона на инхалаторни кортикостероиди, профилът на безопасност е бил първична крайна точка на проучването. Децата са получавали салметерол/FP (50/100 микрограма) или само FP (100 микрограма) два пъти дневно. Две от децата на салметерол/FP и 5 от децата на FP са отпаднали от проучването, поради влошаване на астма. След 12 седмици никое от децата в двете терапевтични рамена не е имало стойности, по-ниски от нормата за 24-часова кортизолова екскреция в урината. Не е имало други разлики по отношение на профила на безопасност между двете терапевтични рамена.

Лекарствени продукти, съдържащи флутиказон пропионат при астма по време на бременност

Направено е обсервационно ретроспективно епидемиологично кохортно проучване, като са използвани електронни здравни записи от Великобритания, за да се оцени рискът от сериозни вродени малформации (Major Congenital Malformations, MCMs) след експозиция през първия триместър на инхалаторен FP самостоятелно и салметерол-FP в сравнение с ИКС, различен от FP. В това проучване не е включен плацебо сравнителен продукт.

В кохортата с астма от 5 362 случая на бременност с експозиция на ИКС през първия триместър, са установени 131 диагностицирани MCMs; 1612 (30%) са с експозиция на FP или салметерол-FP, като от тях са установени 42 диагностицирани MCMs. Коригираното съотношение на шансовете за MCMs, диагностицирани до 1 година, е 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) за жени с умерено тежка астма с експозиция на FP спрямо такива, с експозиция на ИКС, различен от FP и 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) за жени със значителна до тежка астма. Не е установена разлика в риска от MCMs след експозиция през първия триместър на FP самостоятелно в сравнение със салметерол-FP. Абсолютните рискове от MCM при различните степени на тежест на астмата,

варират от 2,0 до 2,9 на 100 случая на бременност с експозиция на FP, което е сравнимо с резултатите от проучване на 15 840 случая на бременност без експозиция на терапии за астма в базата данни General Practice Research Database (2,8 събития на MCM за 100 случая на бременност).

5.2. Фармакокинетични свойства

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 (FP):

Абсолютната бионаличност на инхалаторния флутиказон пропионат при здрави лица варира между приблизително 5 до 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 абсорбция 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 стационарно 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 метаболити или непроменено активно вещество.

Педиатрична популация

При популационен фармакокинетичен анализ, основаващ се на данни от 9 контролирани клинични изпитвания, при които са използвани различни инхалаторни устройства (Дискус, Инхалер за дозирано впръскване) и са включвали 350 пациенти с астма на възраст от 4 до 77 години (174 пациенти на възраст между 4 и 11 години) е наблюдавана по-висока системна експозиция на FP след лечение със Серетид Дискус 50/100 в сравнение със флутиказон пропионат Дискус 100.

Съотношение на геометричните средни [90% ДИ] при сравнение на Салметерол/FP срещу FP

Дискус при детска популация и при юноши/възрастни:

<i>Терапия (test vs. ref)</i>	<i>Популация</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
Салметерол/ФР Дискус 50/100 ФР Дискус 100	Деца (4–11 год.)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Салметерол/ФР Дискус 50/100 ФР Дискус 100	Юноши/Възрастни (≥12 год.)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Оценен е ефектът от 21-дневно лечение със Серетид Инхалер 25/50 микрограма (2 инхалации, два пъти дневно с или без обемна камера) или Серетид Дискус 50/100 микрограма (1 инхалация, два пъти дневно) при 31 деца на възраст от 4 до 11 години с лека форма на астма. Системната експозиция на салметерол, прилаган със Серетид Инхалер, Серетид Инхалер с обемна камера и Серетид Дискус е била сходна (съответно 126 pg hr/ml [95% ДИ: 70, 225], 103 pg hr/ml [95% ДИ: 54, 200] и 110 pg hr/ml [95% ДИ: 55, 219]). Системната експозиция на флутиказон пропионат е била сходна за Серетид Инхалер с обемна камера (107 pg hr/ml [95% ДИ: 45.7, 252.2]) и Серетид Дискус (138 pg hr/ml [95% ДИ: 69.3, 273.2]), но за Серетид Инхалер – е била с по-ниски стойности (24pg hr/ml [95% ДИ: 9.6, 60.2]).

5.3. Предклинични данни за безопасност

При изпитванията с животни на салметерол 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 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. Нито салметерол ксинафоат, нито флутиказон пропионат са показали потенциал за генетична токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Помощно вещество: Лактоза монохидрат (съдържа млечни протеини).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прахът за инхалация се намира в блистери (гнезда) в PVC лента, покрита с отлепящо се

ламинирано фолио. Лентата е поставена в инхалаторно устройство с лилав цвят, 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 Дискус освобождава прах, който се вдишва в белите дробове.

Дискус 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

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
бул. Цариградско шосе № 115Г
София 1784
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Серетид Дискус 50 микрограма/100 микрограма/доза,
прах за инхалация, предварително дозиран – Рег. № 20000234

Серетид Дискус 50 микрограма/250 микрограма/доза,
прах за инхалация, предварително дозиран – Рег. № 20000232

Серетид Дискус 50 микрограма/500 микрограма/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: 12/08/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА