

Збирен извештај за особините на лекот

SERETIDE DISKUS СЕРЕТИДЕ ДИСКУС

salmeterol/fluticasone propionate

1. Име на лекот, јачина и фармацевтската дозирана форма

Seretide /Diskus 50µg/100µg/доза, прашок за инхалирање, поделен на одмерени дози
Seretide /Diskus 50µg/250µg/доза, прашок за инхалирање, поделен на одмерени дози
Seretide /Diskus 50µg/500µg/доза, прашок за инхалирање, поделен на одмерени дози

2. Квалитативен и квантитативен состав

Секоја еднинечна инхалација обезбедува испорачана доза (доза која излегува од делот за уста) од 47 микрограми на salmeterol (како salmeterol xinafoate) и 92, 231 или 460 микрограми на fluticasone propionate. Оваа доза е еквивалентна на одмерена доза од 50 микрограми на салметерол (како salmeterol xinafoate) и 100, 250 или 500 микрограми на fluticasone propionate.

Екципиенти со познат состав:

Секоја испорачана доза содржи до 12.5 mg на лактоза (во облик на монохидрат)

За целосна листа на ексципиентите, видете поглавје 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Прашок за инхалирање, поделен на одмерени дози.

Адаптирано пластично помагало кое содржи фолии во вид на ленти со 28 или 60 правилно поставени блистери.

4. Клинички карактеристики

4.1. Терапевтски индикации

Астма

Seretide е индициран за редовен третман на астма, каде што е погодно користењето на комбиниран продукт (долго-делувачки β_2 агонист и инхалаторен кортикостероид) :

- пациенти кои не се адекватно контролирани со инхалаторен кортикостероид и „по потреба“ инхалираат кратко-делувачки β_2 агонист.
или

- пациенти адекватно контролирани со два лека, инхалаторен кортикостероид и долго-делувачки β_2 агонист.

Забелешка: Seretide со јачина 50µg/100µg не е погоден кај деца и возрасни со тешка астма.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)



Збирен извештај за особините на лекот

Seretide е индициран за симптоматски третман на пациенти со ХОББ со $FEV_1 < 60\%$ од предвидениот нормален (пред бронходилататор) и историја на повторувачки егзацербации, кои имаат значајни симптоми и покрај регуларната бронходилататорна терапија.

4.2. Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Начин на администрација: За употреба со инхалација

На пациентите мора да им се укаже дека Seretide Diskus мора да се употребува секојдневно за постигнување оптимален бенефит, дури и кога симптомите не се присутни.

Потребна е редовна проценка на состојбата на пациентите, за јачината на Seretide што ја примаат да остане оптимална и да се промени само по совет на лекар.

На пациентите треба да им се пропише Seretide во јачина која содржи fluticasone propionate соодветно на тежината на нивната болест. Ако на некој пациент му треба дозирање кое не спаѓа во препорачаниот режим, треба да му се пропишат соодветни дози на β_2 агонист и/или кортикостероид.

Препорачани дози:

Астма

Возрасни и адолесценти постари од 12 години:

Една инхалација (50 μg salmeterol и 100 μg fluticasone propionate) двапати на ден
или

Една инхалација (50 μg salmeterol и 250 μg fluticasone propionate) двапати на ден
или

Една инхалација (50 μg salmeterol и 500 μg fluticasone propionate) двапати на ден

Дозата треба да биде прилагодена на најниската доза со која се одржува ефективна контрола на симптомите. Кога контрола на симптомите е одржана со најмалата јачина на комбинираниот лек, администриран двапати дневно, следниот чекор може да е проверка, дали контролата може да се одржи само со инхалаторен кортикостероид.

Алтернативно, пациентите на кои им е потребен долгоделувачки β_2 агонист може да се титрираат на Seretide еднаш дневно, доколку лекарот смета дека така може да се одржи контролата над болеста. Во случај на дозирање еднаш дневно, кога пациентот има историја на ноќни симптоми, администрацијата на лекот треба да биде навечер, а кога пациентот има историја на симптоми воглавно во текот на денот, администрацијата на лекот треба да биде наутро.

Краткорочна проба со Seretide може да се смета за иницијална терапија на одржување кај возрасни или адолесценти со средно тешка перзистентна астма (дефинирани како пациенти со дневни симптоми, кои употребуваат олеснувачки лекови и имаат средно-тешки до тешки ограничувања на дишниот проток), за кои е неопходна брза контрола на астмата. Во вакви случаи, препорачаната иницијална доза е една инхалација од 50 μg salmeterol и 100 μg fluticasone propionate, двапати дневно. Откако ќе се постигне контрола на астмата, третманот треба да се ревидира и да се размисли дали треба да се направи "чекор надолу"



Збирен извештај за особините на лекот

и да се продолжи само со инхалаторен кортикостероид. Редовната контрола на пациентот е важна откако ќе се направи “чекор надолу” во терапијата.

Јасен бенефит не се гледа во споредба со терапија само со fluticasone propionate, како иницијална терапија на одржување, кога недостасуваат еден или два од критериумите за тежина на астмата. Воглавно, за повеќето пациенти, инхалаторните кортикостероиди остануваат терапија од прва линија. Seretide не е наменет за иницијален менаџмент на лесна астма. Seretide со јачина 50 μ g /100 μ g не е погоден кај деца и возрасни со тешка астма; се препорачува да се постави соодветна доза на инхалаторен кортикостероид пред да се употреби фиксна комбинација, кај пациенти со тешка астма.

Педијатриска популација

Деца од 4 години и постари:

Една инхалација (50 μ g salmeterol и 100 μ g fluticasone propionate) двапати на ден

Максималната одобрена доза на fluticasone propionate во Seretide Diskus кај деца е 100 микрограми, двапати дневно.

Не постојат релевантни податоци за употреба на Seretide кај деца под 4 годишна возраст.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Возрасни:

Една инхалација 50 μ g salmeterol и 500 μ g fluticasone propionate двапати на ден.

Специјална група на пациенти:

Не постои потреба за прилагодување на дозата кај постари пациенти или кај оние со ренални оштетувања. Не постојат податоци за употребата на Seretide кај пациенти со хепатални оштетувања.

Употреба на Diskus:

Направата се отвара и се подготвува со лизгање на рачката. Делот за уста се поставува во устата, цврсто поставувајќи ги усните околу него. Дозата тогаш може да се инхалира и помагалото да се затвори.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции или било кој од ексципиентите набројани во поглавје 6.1.

4.4. Посебни мерки на претпазливост

Влошување на заболувањето

Seretide Diskus не треба да се применува за третирање на акутни симптоми на астма, за кои е потребен брз и кратко-делувачки бронходилататор. Пациентите треба да се



Збирен извештај за особините на лекот

советуваат со себе во секое време да го имаат инхалерот, за ослободување од акутните напади на астма симптомите.

Терапија со Seretide не треба да се иницира кај пациентите за време на егзацербација, или кога тие имаат значително или акутно влошување на астмата.

Сериозните несакани ефекти поврзани со астма и егзацербации можат да се појават за време на третманот со Seretide. Пациентите треба да продолжат со терапијата, но да побараат медицински совет ако симптомите на астма останат неконтролирани или се влошуваат по започнувањето на терапијата со Seretide.

Зголемените барања за употреба на лекови за ослободување (кратко-делувачки бронходилататори), или намален одговор на третман со лекови за ослободување од симптомите, индицира на влошување на состојбата и пациентите треба да бидат повторно прегледани од лекар.

Ненадејно и прогресивно влошување во контролата на астма претставува потенцијална опасност по животот, и на пациентите им е потребна итна медицинска проценка. Во такви ситуации мора да се земе во предвид зголемување на кортикостероидната терапија.

Штом ќе се постигне контрола врз симптомите на астмата, треба да се размисли за постепено намалување на дозата на Seretide. Редовната контрола на пациентот е важна откако ќе се направи "чекор надолу" во терапијата. Треба да се користи најмалата ефективна доза на Seretide (видете поглавје 4.2).

За пациенти со ХОББ, кои имаат егзацербации, индициран е третман со системски кортикостероиди, па затоа е неопходно пациентите да побараат медицинска помош доколку дојде до влошување на симптомите при терапијата со Seretide.

Третманот со Seretide кај пациенти со астма не треба одеднаш да се прекине поради ризикот од егзацербација. Дозата треба да се намалува под лекарски надзор. Кај пациенти со ХОББ прекилот на терапијата може да биде поврзан со симптоматска декомпензација и мора да биде следен од лекар.

Како и кај сите инхалаторни лекови кои содржат кортикостероиди, Seretide треба да се администрира претпазливо кај пациенти со активна или пасивна белодробна туберкулоза, габична, вирусна или друга инфекција на дишните патишта. Доколку е индицирано, веднаш треба да се започне со соодветен третман.

Кардиоваскуларни ефекти

Ретко, Seretide може да предизвика кардијални аритмии, на пр. суправентрикуларна тахикардија, екстрасистоли и атријална фибрилација, и благо минливо намалување на серумскиот калиум, при високи терапевтски дози. Seretide треба внимателно да се употребува кај пациенти со тешки кардиоваскуларни пореметувања или абнормалности на срцевиот ритам, како и кај пациенти со дијабетес мелитус, тиреотоксикоза, нетретирани хипокалемија или пациенти предиспонирани за ниско ниво на серумски калиум.

Хипергликемија



Збирен извештај за особините на лекот

Многу ретко е пријавено зголемување на нивото на гликоза во крвта (видете поглавје 4.8) и ова треба да се земе во предвид кога Seretide се пропишува кај пациенти со дијабетес мелитус.

Парадоксален бронхоспазам

Како и при други инхалаторни терапии, може да се појави парадоксален бронхоспазам со непосредно зголемување на визингот (свирење во градите) и недостаток на воздух после апликацијата. Пародоксалниот бронхоспазам реагира на брзоделувачки бронходилататор и треба веднаш да се третира. Употребата на Seretide Diskus треба да се прекине веднаш, состојбата на пациентот да се процени и ако е потребно да му се даде алтернативна терапија.

Пријавени се фармаколошки несакани ефекти од третманот со β_2 агонистите, како тремор, палпитации и главоболка, но имаат тенденција да бидат минливи и се намалуваат со редовен третман.

Ексципиенти

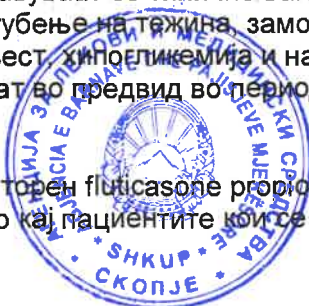
Seretide содржи лактоза монохидрат до 12.5mg/ доза. Оваа колична обично не предизвикува проблеми кај луѓе нетолерантни кон лактоза. Ексципиентот лактоза содржи мало количество протеини од млеко, што може да предизвика алергиски реакции.

Ефекти на системски кортикостероиди

Системски ефекти може да се јават при употреба на било кој инхалаторен кортикостероид, посебно при високи дози пропишани за долг период. Помалку е веројатно овие ефекти да се појават во споредба на оние забележани кај оралните кортикостероиди. Можни системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, намалување на коскениот дензитет, катаракта и глауком, и многу ретко некои психолошки пореметувања или пореметувања во однесувањето, вклучително психомоторна хиперактивност, пореметување во сонот, анксиозност, депресија или агресија (посебно кај деца) (видете го подолу поднасловот "Педијатриска популација", за информации во врска со системските ефекти на инхалаторните кортикостероиди кај деца и адолесценти). Затоа од особена важност е пациентите да бидат редовно контролирани и дозата на инхалаторниот кортикостероид да биде намалена до најниската доза со која се одржува ефективна контрола на астмата.

Пролонгирана терапија со високи дози на инхалаторни кортикостероиди може да доведе до адренална супресија и акутна адренална криза. Опишани се многу ретки случаи на адренална супресија и акутна адренална криза, со дози на fluticasone propionate помеѓу 500 и помалку од 1000 μ g. Состојби, кои потенцијално можат да доведат до акутна адренална криза вклучуваат траума, хируршка операција, инфекција или било какво брзо намалување на дозата. Симптомите кои се појавуваат се типично вагални и може да вклучуваат анорексија, абдоминална болка, губење на тежина, замор, главоболка, гадење, повраќање, хипотензија, намалено ниво на свест, хипогликемија и напади. Дополнителни системски кортикостероиди треба да се земат во предвид во периоди на стрес или планирана хируршка операција.

Бенефитот од терапија со инхалаторен fluticasone propionate треба да ја минимизира потребата од орални стероиди, но кај пациентите кои се префрлуваат од орална



Збирен извештај за особините на лекот

кортикостероидна терапија, ризикот од нарушена адренална резерва може да се задржи одредено време по префрлувањето. Поради тоа, овие пациенти треба да се следат со посебно внимание и редовно да им се следат адрено-кортикалните функции. Пациентите кои во минатото имале потреба од итно високи дози на кортикостероиди исто така се изложени на ризик. Можноста од дополнително нарушување на функцијата секогаш треба да се има во предвид при одредени ситуации, кои може да продуцираат стрес и пригоден кортикостероиден третман да се земе во предвид. Нивото на адренално нарушување може да треба да се процени од специјалист пред да се почне одредена процедура.

Ritonavir може значително да ја покачи концентрацијата на fluticasone propionate во плазмата. Затоа, треба да се избегнува истовремена употреба, освен ако потенцијалниот бенефит за пациентот го надминува ризикот од системски кортикостероидни несакани ефекти. Исто така, постои зголемен ризик од системски несакани ефекти кога fluticasone propionate се комбинира со други потентни СYP3A инхибитори (видете поглавје 4.5).

Пневмонија кај пациенти со ХОББ

Зголемување на инциденцата на пневмонии, вклучително пневмонии кои имаат потреба од хоспитализација, била забележана кај пациенти со ХОББ кои примаат инхалаторни кортикостероиди. Постојат некои податоци на зголемување на ризикот од пневмонија со зголемување на дозата на стероиди, но тоа не било демонстрирано заклучно во сите студии.

Не постојат конечни клинички докази за разликите во тежината на пневмонија помеѓу инхалаторни кортикостероиди кои се класифицирани во иста група (класа).

Лекарите треба да бидат внимателни за можната појава на пневмонија кај пациенти со ХОББ бидејќи клиничките карактеристики на овие инфекции се преклопуваат со симптомите на егзацербација на ХОББ.

Факторите за ризик за пневмонија кај пациенти со ХОББ вклучуваат активно пушење, постара возраст, мал индекс на телесна маса (BMI) и тешка ХОББ.

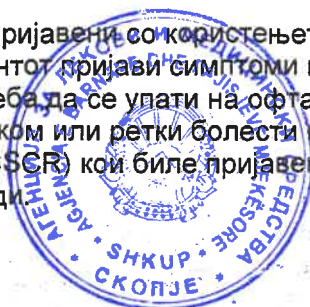
Интеракција со потентни инхибитори на СYP3A4

Истовремено користење на системски ketoconazole значително го зголемува системското изложување на salmeterol. Тоа може да доведе до зголемување на инциденцата на системски несакани ефекти (на пр. пролонгиран QTc интервал и палпитации). Поради тоа, истовремен третман со ketoconazole или друг потентен СYP3A4 инхибитор треба да се избегнува, освен ако користа од терапијата не го надмине потенцијалниот зголемен ризик од системски несакани ефекти од третманот со salmeterol (видете дел 4.5).

Пореметувања во видот

Пореметувања во видот може да бидат пријавени со користењето на системски и тописки кортикостероиди. Доколку пациентот пријави симптоми на заматен вид или други пореметувања на видот, истиот треба да се упати на офталмолог за евалуација на можните причини како катаракта, глауком или ретки болести како што е централна серозна хориоретинопатија (CSRS) кои биле пријавени со користењето на системски или тописки кортикостероиди.

Педијатриска популација



Збирен извештај за особините на лекот

Деца и адолесценти < 16 години, кои земаат високи дози fluticasone propionate (вообичаено $\geq 1000 \mu\text{g}$ /ден) може да се изложени на посебен ризик. Може да се појават системски ефекти, особено при високи дози пропишани во подолг временски период. Мозни несакани ефекти вклучуваат Кушинг синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, акутна адренална криза и ретардации на растот кај деца и адолесценти и многу ретко, низа психолошки несакани ефекти или несакани ефекти поврзани со однесувањето, вклучително психомоторна хиперактивност, пореметувања на сонот, анксиозност, депресија или агресија. Треба да се размисли детето или адолесцентот да се упати на специјалист педијатар за респираторни болести.

Се препорачува редовно следење на висината кај деца кои подолг временски период се на третман со инхалаторни кортикостероиди. Дозата на инхалаторниот кортикостероид треба да се редуцира на најниската доза со која се постигнува контрола на астмата.

4.5. Интеракција со други лекови или други форми на интеракција

β адренергичните блокатори може да го намалат или да го антагонизираат ефектот на салметерол. Не-селективните како и селективните β -блокатори треба да се избегнуваат, освен ако не постои неопходна причина за нивна употреба. Може да се појави потенцијална сериозна хипокалемија како резултат од терапијата со β_2 агонисти. Се препорачува посебно внимание кај тешка акутна астма, бидејќи овој ефект може да биде потенциран со истовремен третман со деривати на ксантин, стероиди и диуретици.

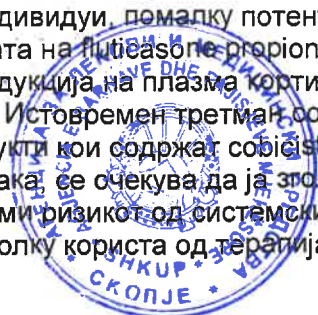
Истовремена употреба на други β адренергични лекови може да има потенцијално адитивен ефект.

Fluticasone Propionate

Во нормални услови, по инхалирање, се постигнуваат ниски плазма концентрации на fluticasone propionate, заради опсежниот метаболизам на прв премин и високиот системски клиренс посредуван од цитохром CYP 3A4 во цревата и црниот дроб. Оттука, не се очекуваат клинички сигнификантни интеракции посредувани од fluticasone propionate.

Во студија, во која се испитувани интеракциите кај здрави индивидуи третирани со интраназален fluticasone propionate, 100 mg ritonavir (високо потентен инхибитор на цитохром CYP 3A4) даван двапати дневно ја зголемил концентрацијата на fluticasone propionate во плазмата неколку стотини пати, резултирајќи во забележително намалување на серумската концентрација на кортизол. Нема доволно информации за оваа интеракција со инхалаторен fluticasone propionate, но забележително зголемување на нивото на fluticasone propionate во плазмата е очекувано. Пријавени се случаи на Кушингов синдром и адренална супресија. Оваа комбинација треба да се избегнува, освен ако бенефитот го надминува зголемениот ризик од системски несакани ефекти од глюкокортикостероидот.

Во мала студија водена со здрави индивидуи, помалку потентниот CYP3A инхибитор ketokonazole ја зголемил експозицијата на fluticasone propionate после единечна инхалација за 150%. Ова довело до поголема редуција на плазма кортизолот, во споредба со fluticasone propionate ординиран сам. Истовремен третман со други потентни CYP3A инхибитори, како itraconazole и продукти кои содржат cobicistat, и умерени CYP3A инхибитори како erythromycin, исто така, се очекува да ја зголеми системската изложеност на fluticasone propionate и да го зголеми ризикот од системски несакани ефекти. Треба да се избегнуваат комбинациите освен доколку користа од терапијата го надминува



Збирен извештај за особините на лекот

потенцијалниот зголемен ризик од несаканите ефекти на системските кортикостероиди, во кој случај пациентите треба да бидат мониторирани за појавата од системски несакани дејства.

Salmeterol

Потентни CYP3A4 инхибитори

Истовремена администрација на ketokonazole (400 mg перорално, еднаш на ден) и salmeterol (50 µg инхалирани два пати на ден) кај 15 здрави лица во временски период од 7 дена, резултирал со значително зголемување на плазматскиот salmeterol (1.4 пати C_{max} и 15-пати AUC). Тоа може да доведе до зголемување на инциденцата на другите системски несакани ефекти од третманот со salmeterol (на пр. продолжен QTc интервал и палпитации) во споредба со поединечните третмани со salmeterol или ketokonazole (видете го дел 4.4).

Клинички значителни промени не биле забележани во крвниот притисок, фреквенцијата на срцето, глюкозата во крвта и вредностите на калиум во крвта. Истовремена администрација со ketokonazole не го зголемил полупериодот на елиминација на салметерол, ниту пак ја зголемил акумулацијата на salmeterol со повторување на дозите.

Истовремената администрација со ketokonazole треба да се избегнува, освен ако користи од терапијата не го надминува зголемениот ризик од системски несакани ефекти при третманот со salmeterol. Веројатно постои сличен ризик од интеракција со други потентни CYP3A4 инхибитори (на пр. itraconazole, telitromycin, ritonavir).

Умерени CYP 3A4 инхибитори

Истовремената администрација на erythromycin (500 mg, перорално, три пати на ден) и salmeterol (50 µg инхалирани два пати на ден) кај 15 здрави лица во временски период од 6 дена, резултирало со мало и статистички незначајно зголемување на изложувањето на salmeterol (1.4-пати C_{max} и 1.2-пати AUC). Истовремена администрација со erythromycin не била поврзана со ниту еден сериозен несакан ефект.

4.6. Фертилитет, бременост и доење.

Фертилитет

Не постојат податоци кај луѓето. Сепак, студии со животни не покажале влијание на salmeterol или fluticasone propionate врз фертилноста.

Бременост

Голем број на податоци од бремени жени (повеќе од 1000 бремености) покажале дека нема малформации или фето-неонатална токсичност поврзана со Seretide. Студии со животни покажале репродуктивна токсичност по администрирањето на β₂ адренорецепторни агонисти и глюкокортикоиди (видете поглавје 5.3).

Употребата на Seretide за време на бременост треба да биде ограничена само на оние случаи каде очекуваната корист за мајката го надминува ризикот за фетусот.

Кај бремени жени треба да се употребува најниската ефективна доза на fluticasone propionate потребна да се одржи контролата на астмата.

Доење



Збирен извештај за особините на лекот

Нема достапни податоци дали метаболитите на salmeterol и fluticasone propionate се излачуваат во хуманото млеко.

Студиите покажале дека salmeterol и fluticasone propionate, како и нивните метаболити, се екскретираат во млекото кај стаорци.

Ризикот за новороденчињата не може да се исклучи. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Seretide, земајќи ја пред се' во предвид користа од доењето за бебето, како и користа од терапијата за мајката.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Seretide Diskus нема или има незначително влијание на способноста за возење и употреба на машини.

4.8. Несакани дејства

Бидејќи Seretide содржи salmeterol и fluticasone propionate, може да се очекуваат несакани ефекти, што според видот и тежината се поврзани со секоја од овие компоненти. Не постои инциденца на дополнителни несакани ефекти после истовремената администрација на двете компоненти.

Несаканите настани поврзани со salmeterol/fluticasone propionate се дадени подолу, наведени по класа на органски системи и фреквенција. Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести (помалку вообичаени) ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и непознати (не може да се процени од расположливите податоци). Фреквенциите биле добиени од податоци од клинички студии. Инциденцата на несакани настани поврзани со плацебо не се земено во предвид.

Класа на органски систем	Несакан настан	Фреквенција
Инфекции и Инфестации	Кандидијаза во устата и грлото	Чести
	Пневмонија (кај пациенти со ХОББ)	Чести ^{1,3,5}
	Бронхитис	Чести ^{1,3}
	Езофагеална кандидијаза	Ретки
Нарушувања на имуниот систем	Хиперсензитивни реакции со следниве манифестации:	
	Кутани хиперсензитивни реакции	Помалку чести
	Ангиедем (главно фацијален и орофарингеален едем)	Ретки
	Респираторни симптоми (диспнеа)	Помалку чести
	Респираторни симптоми (bronхоспазам)	Ретки
	Анафилактична реакција, вклучително	Ретки



Збирен извештај за особините на лекот

Класа на органски систем	Несакан настан	Фреквенција
	алафилактички шок	
Ендокрини нарушувања	Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, Адrenalна супресија, ретардација во растот кај деца и адолесценти, намалување на минералната густина на коските	Ретки ⁴
Нарушувања на метаболизмот и нутритивни нарушувања	Хипокалемија	Чести ³
	Хипергликемија	Помалку чести ⁴
Психијатриски нарушувања	Анксиозност	Помалку чести
	Нарушување на сонот	Помалку чести
	Бихејвиорални промени, вклучувајќи психомоторна хиперактивност и иритабилност (предоминантно кај деца)	Ретки
	Депресија, агресија (главно кај деца)	Непознати
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Многу чести ¹
	Тремор	Помалку чести
Очни пореметувања	Катаракта	Помалку чести
	Глауком	Ретки ⁴
	Заматен вид	Непознато ⁴
Кардијални нарушувања	Палпитации	Помалку чести
	Тахикардија	Помалку чести
	Кардијална аритмија (вклучувајќи суправентрикуларна тахикардија и екстрасистоли)	Ретки
	Атријална фибрилација	Помалку чести
	Ангина пекторис	Помалку чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Назофарингитис	Многу чести ^{2,3}
	Иритација на грлото	Чести
		Чести



Збирен извештај за особините на лекот

Класа на органски систем	Несакан настан	Фреквенција
	Зарипнатост/дисфонија Синузитис Парадоксален бронхоспазам	Чести Ретки ⁴
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Контузии	Чести ^{1,3}
Нарушувања на мускулоскелетно и сврзно ткиво	Грчеви во мускулите Трауматски фрактури Артралгија Миалгија	Чести Чести ^{1,3} Чести Чести

1. Пријавувани често кај плацебо
2. Пријавувани многу често кај плацебо
3. Пријавувани преку 3 години во студија за ХОББ
4. Видете дел 4.4
5. Видете дел 5.1

Опис на селектирани несакани реакции

Фармаколошки несакани ефекти од третманот со β_2 -агонисти, како што е тремор, палпитации и главоболка, се пријавени, но имаат тенденција да бидат минливи и да се редуцираат со редовна терапија.

Како и кај друга инхалаторна терапија може да се појават пародоксални бронхоспазми со нагло зголемување на визингот и отежнато дишење после земање на дозата. Пародоксалните бронхоспазми реагираат/одговараат на брзоделувачки бронходилататор и треба веднаш да бидат третирани. Употребата на Seretide diskus треба веднаш да се прекине, пациентот треба да биде прегледан и доколку е потребно треба да му се даде алтернативна терапија.

Поради компонентата fluticasone propionate, кај некои пациенти може да се јави зарипнат глас и кандидијаза (воспаление на слузокожата) на устата и грлото, а поретко и на езофагусот. Зарипнатиот глас и инциденцата од кандидијаза на устата и грлото може да се ублажат со плакнење на устата со вода и/или миење на забите по употребата на продуктот. Симптоматската кандидијаза на устата и грлото може да се третира со топикална анти-фунгална терапија, додека третманот со Seretide Diskus може да се продолжи.

Педијатриска популација

Можните системски ефекти вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија и застој во растот кај деца и адолесценти (видете поглавје 4.4.).



Збирен извештај за особините на лекот

Децата исто така може да искушат анксиозност, пореметувања на сонот и промени во однесувањето, вклучително хиперактивност и иритабилност.

Пријавување на сомневање за несакани ефекти

Од особена важност е пријавување на суспектни несакани дејства по регистрирањето на лекот. Тоа овозможува континуирано следење на бајансот помеѓу користа и ризикот од медицинскиот производ. Здравствените работници треба да го пријават секое несакано дејство преку националниот систем за пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Не постојат достапни податоци од клиничките студии за предозирање со Seretide, но податоци за предозирање со двете компоненти се дадени подолу:

Знаците и симптомите на предозирање со salmeterol се вртоглавица, зголемување на систолниот крвен притисок, тремор, главоболка и тахикардија. Ако терапијата со Seretide треба да биде прекината поради предозирање со β -агонист компонентата на лекот, треба да се размислува за соодветна замена со стероидна терапија. Дополнително, може да се појави хипокалемија и затоа треба да се следи нивото на серумски калиум. Во такви случаи треба да се земе во предвид и дополнителна терапија со калиум.

Акутно: Акутно инхалирање на поголеми дози на fluticasone propionate од препорачаните може да доведе до привремена супресија на адреналната функција. При овие состојби не е неопходна итна акција, затоа што адреналната функција се подобрува за неколку дена, што се верифицира со мерење на плазматските концентрации на кортизол.

Хронично инхалирање на поголеми дози на fluticasone propionate:

Неопходно е следење на адреналната резерва. Можеби ќе биде потребна терапија со системски кортикостероид. По стабилизирање на состојбата, третманот треба да се продолжи со инхалаторен кортикостероид според препорачаните дози. Видете го делот 4.4: Ризик од адренална супресија.

Во случаи на акутно и хронично предозирање со fluticasone propionate, терапијата со Seretide треба да продолжи во погодни дози за контрола на симптомите.

5. Фармаколошки податоци

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Адренергици во комбинација со кортикостероиди и други лекови, со исклучок на антихолинергетици.

АТС код: R03AK06

Механизам на дејство и фармакодинамски ефекти:

Seretide содржи salmeterol и fluticasone propionate кои имаат различни механизми на дејство.



Збирен извештај за особините на лекот

Механизмите на дејство за двата лека се објаснети подолу.

Salmeterol

Salmeterol е селективен долго-делувачки (12 часа) β_2 адренорецепторен агонист со долг страничен ланец кој се врзува за екзо-страната на рецепторот.

Salmeterol овозможува подолго времетраење на бронходилатација, која трае најмалку 12 часа, отколку препорачаните дози на конвенционални кратко-делувачки β_2 агонисти.

Fluticasone propionate

Fluticasone propionate даден преку инхалација во препорачаните дози има глукокортикоидно антиинфламаторно дејство во белите дробови, резултирајќи со намалување на симптомите и егзацербациите на астма, со помалку несакани ефекти отколку кога кортикостероидите се аплицирани системски.

Клиничка ефикасност и безбедност

Seretide астма клинички студии

Во дванаесет месечна студија (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), кај 3416 возрасни и адолесцентни пациенти со перзистентна астма, споредувана е безбедноста и ефикасноста на Seretide versus инхалаторен кортикостероид (Fluticasone propionate) ординиран сам, за да се определи дали е возможно да се постигне целта - менаџирање на астмата. Терапијата била зголемувана за "чекор нагоре", секои 12 недели, сè додека не била постигната **** Тотална контрола** или не била достигната највисоката доза од испитуваниот лек. GOAL покажала дека повеќе пациенти третирани со Seretide постигнале контрола врз астмата, отколку пациентите третирани само со ICS и оваа контрола била постигната со најниска доза на кортикостероид.

***Добро контролирана** астма била постигната многу побрзо со Seretide отколку само со ICS. Временскиот период за 50% од испитаниците да ја постигнат првата индивидуална недела со Добро контролирана астма, со терапија со Seretide бил 16 дена, во споредба со 37 дена за групата на терапија со ICS. Во подгрупата на испитаници кои претходно не примале стероиди, временскиот период до индивидуална **Добро контролирана** недела бил 16 дена со терапија со Seretide, во споредба со 23 дена по терапија со ICS.

Крајните резултати од студијата покажале:

Процент од пациенти кои постигнале *Well Controlled (WC) - Добро контролирана и **Totally Controlled (TC) -Тотално контролирана Астма над 12 месеци				
Третман пред студијата	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Без ICS (само SABA)	78%	50%	70%	40%
Ниски дози на ICS (≤ 500 микрограми BDP или еквивалент/дневно)	75%	44%	60%	28%
Средни дози на ICS (> 500 -1000 микрограми BDP или	62%	29%	47%	16%

Збирен извештај за особините на лекот

еквивалент/дневно)				
Заеднички резултати низ трите нивоа на третман	71%	41%	59%	28%

*Well controlled asthma - Добро контролирана астма; помалку или еднакво на 2 дена со оцена на симптоми (symptom score) поголема од 1 (symptom score 1 е дефиниран како "симптоми за еден краток период во текот на денот"), употреба на SABA (краткоделувачки бронходилататори) помалку или еднакво на 2 дена и помалку или еднакво на 4 пати/неделно, повеќе или еднакво на 80% од предвидениот утрински врвен експираторен проток (peak expiratory flow-PEF), без ноќни будења, без егзацербации и без несакани ефекти што приморуваат на промена на терапијата.

**Total control of asthma - Тотално контролирана астма; без симптоми, без употреба на SABA, повеќе или еднакво на 80% од предвидениот утрински врвен експираторен проток (PEF), без ноќни будења, без егзацербации и без несакани ефекти што приморуваат на промена на терапијата.

Резултатите од оваа студија сугерираат дека Seretide 50/100 микрограми, дозиран двапати дневно, може да се смета како иницијална терапија на одржување, кај пациенти со средно-тешка перзистентна астма, за кои брза контрола врз астмата е есенцијална (видете поглавје 4.2).

Во двојно слепа, рандомизирана студија, со паралелни групи, водена со 318 пациенти со перзистентна астма, на возраст од >18 години, евалуирана е безбедноста и подносливоста на Seretide во период од две недели, администриран во две инхалации, двапати дневно (дупла доза). Студијата покажала дека дуплирањето на инхалациите на секоја од јачините на Seretide во период од 14 дена резултирало со мало зголемување на несаканите ефекти поврзани со β агонистот (тремор; 1 пациент [1%] vs 0, палпитации; 6 [3%] vs 1 [<1%], грчеви во мускулите; 6 [3%] vs 1 [<1%]) и слична инциденца на несаканите ефекти поврзани со инхалаторен кортикостероид (на пр. орална кандидијаза; 6 [6%] vs 16 [8%], зарипнат глас; 2 [2%] vs 4 [2%]) во споредба со една инхалација двапати дневно. Малото зголемување на несаканите ефекти поврзани со β агонистот треба да се земе во предвид ако се дуплира дозата на Seretide од страна на докторите, кај возрасни пациенти, за кои е потребна дополнителна краткорочна (до 14 дена) инхалаторна кортикостероидна терапија.

Seretide ХОББ клинички студии

TORCH е 3-годишна студија, водена за да се оценат ефектите од третманот со Seretide Diskus 50/500 микрограми, ординиран двапати дневно, salmeterol Discus 50 микрограми, двапати дневно, fluticasone propionate (FP) Discus 500 микрограми, двапати дневно или плацебо, врз сите причини за смртност кај пациенти со ХОББ. Пациентите со ХОББ со почетен (пре-бронходилататорен) FEV_1 <60% од предвидениот нормален, биле рандомизирани за двојно слепа медикација. За време на студијата, на пациентите им била дозволена вообичаената ХОББ терапија, со исклучок на други инхалаторни кортикостероиди, долго-делувачки бронходилататори и долгорочни системски кортикостероиди. Статусот на преживување во третата година бил одреден за сите пациенти, без разлика дали ја прекинале медикацијата предмет на студијата. Примарната крајна цел била редукција на сите причини за смртност во третата година за Seretide наспроти плацебо.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Сите причини за смртност во 3 години				
Број на смртни	231	205	216	193



Збирен извештај за особините на лекот

случаи (%)	(15.2%)	(13.5%)	(16.0%)	(12.6%)
Коефициент на ризик vs Placebo (CIs) p вредност	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
Коефициент на ризик Seretide 50/500 vs компонентите (CIs) p вредност	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. P вредноста не е сигнификантна по пролагодувањето за 2 интерим анализи на примарната ефикасност во споредба со долгорочните анализи, стратифицирани по пушачки статус.

Постоел тренд кон подобрување на преживувањето на испитаниците третирани со Seretide во споредба со плацебо за време на трите години, но ова не достигнало статистички сигнификантно ниво $p \leq 0.05$.

Процентот на пациенти кои умреле во тек на трите години од причини поврзани со ХОББ, бил 6.0% за плацебо, 6.1% за salmeterol, 6.9% за FP и 4.7% за Seretide.

Просечниот број на средно-тешки до тешки егзацербации, годишно, бил сигнификантно намален со Seretide во споредба со третманот со salmeterol, FP и плацебо (просечна стапка во Seretide групата од 0.85, споредено со 0.97 во salmeterol групата, 0.93 во FP групата и 1.13 во плацебо групата). Ова говори за намалување на стапката на средно-тешки до тешки егзацербации од 25% (95% CI: 19% до 31%; $p < 0.001$) споредено со плацебо, 12% споредено со salmeterol (95% CI: 5% до 19%; $p = 0.002$) и 9% споредено со FP (95% CI: 1% до 16%; $p = 0.024$). Salmeterol и FP сигнификантно ја намалиле стапката на егзацербации во споредба со плацебо за 15% (95% CI: 7% до 22%; $p < 0.001$) и 18% (95% CI: 11% до 24%; $p < 0.001$), соодветно.

Квалитетот на живот поврзан со здравјето, мерен со прашалникот St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) бил подобрен со сите активни третмани во споредба со плацебо. Просечното подобрување за време на трите години за Seretide споредено со плацебо бил - 3.1 единици (95% CI: -4.1 до -2.1; $p < 0.001$), споредено со salmeterol бил - 2.2 единици ($p < 0.001$) и споредено со FP бил - 1.2 единици ($p = 0.017$). Намалување од 4 единици се смета за клинички значително.

Проценетата три-годишна веројатност за појава на пневмонија како несакано дејство, била 12.3% за плацебо, 13.3% за salmeterol, 18.3% за FP и 19.6% за Seretide (Коефициент на ризик за Seretide наспроти плацебо: 1.64, 95% CI: 1.33 до 2.01, $p < 0.001$). Не се јавило зголемување на смртните случаи поврзани со пневмонија; смртни случаи за време на третман, за кои се сметало дека настанале примарно заради пневмонија, биле 7 за плацебо, 9 за salmeterol, 13 за FP и 8 за Seretide. Немало сигнификантна разлика во веројатноста за појава на фрактури на коските (3.1% плацебо, 5.1% salmeterol, 5.4% FP и 6.3% Seretide; коефициент на ризик за Seretide наспроти плацебо: 1.22, 95% CI: 0.87 до 1.72, $p = 0.248$).



Збирен извештај за особините на лекот

Плацебо-контролираните клинички студии, во периоди подолги од од 6 и 12 месеци, покажале дека редовната употреба на Seretide 50/500 μg ја подобрува функцијата на белите дробови, го редуцира недостигот на воздух и потребата од лек за олеснување на симптомите.

Студиите SCO40043 и SCO100250 биле рандомизирани, двојно-слепи, со паралелни групи, реплицирани студии, кои го споредувале ефектот на Seretide 50/250 μg , двапати на ден (доза која не е регистрирана за третман на ХОББ во ЕУ) со salmeterol 50 микрограми, двапати на ден, за умерени/тешки егзацербации кај лица со ХОББ со FEV1 помал од 50% од предвидениот и со историја на егзацербации. Умерените/тешки егзацербации биле дефинирани како влошување на симптомите за кои било потребно третман со орални кортикостероиди и/или антибиотици или хоспитализација на пациентот.

Студиите имале 4 недели пред-период („run-in“ период), кога сите лица примале salmeterol/FP 50/250 за да се стандардизира ХОББ фармакотерапијата и да се стабилизира заболувањето пред да се направи рандомизација во слепи студии кои траеле 52 недели. Лицата биле рандомизирани 1:1 на salmeterol/FP 50/250 (вкупен ITTn=776) или salmeterol (вкупен ITTn=778). Пред „run-in“, на лицата им била дисконтинуирана претходната ХОББ терапија, со исклучок на кратко-делувачките бронходилататори. Не било дозволено користењето на инхалаторен долгоделувачки бронходилататор (β_2 -агонист и антихолинергик), ipratropium/salbutamol комбинирани продукти, орални β_2 -агонисти и теофилини. Оралните кортикостероиди и антибиотици биле дозволени за акутен третман на ХОББ егзацербациите со посебни упатства за користење. Лицата користеле salbutamol по потреба за време на изведување на студиите.

Резултатите од двете студии покажале дека третманот со Seretide 50/250 μg резултирал со значително намалување на стапката на умерени/тешки ХОББ егзацербации во споредба со salmeterol (SCO40043: 1.06 и 1.53 по лице годишно, соодветно, стапка од 0.70, 95% CI: 0.58 до 0.83, $p < 0.001$; SCO100250: 1.10 и 1.59 по лице годишно, соодветно, стапка од 0.70, 95% CI: 0.58 до 0.83, $p < 0.001$). Резултатите за мерките на секундарна ефикасност (време до првата умерена/тешка егзацербација, годишната стапка на егзацербации за кои бил потребен орален кортикостероид, и утрински (AM) FEV1 пред земање на доза), значително покажале предност за Seretide 50/250 μg , двапати на ден наспроти salmeterol. Профилот на несакани дејства бил сличен со исклучок на зголемената инциденца на пневмонии и познати локални несакани ефекти (кандидијаза и дисфонија) во групата на Seretide 50/250 μg , двапати на ден, споредено со salmeterol групата.

Несакани ефекти поврзани со пневмонија биле пријавени кај 55 (7%) од лицата на Seretide 50/250 μg , двапати на ден и 25 (3%) во salmeterol групата. Зголемената инциденца на пријавени пневмонии со Seretide 50/250 μg , двапати на ден, покажала дека има слична магнитуда со инциденцата пријавена по третман со Seretide 50/500 μg , двапати на ден, во TORCH студијата.

Астма

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART студијата (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) била спроведена во тек на 28 недели во САД, при што се евалуирало безбедноста на salmeterol споредена со плацебо додаден на вообичаената терапија кај возрасни и адолесценти. Иако не се забележала значителни разлики во примарната крајна точка на вкупниот број на смртни случаи настанати заради респираторни тегоби и респираторни живото-загрозувачки настани, студијата покажала значително зголемување на смртност заради астма кај пациенти кои



Збирен извештај за особините на лекот

примале salmeterol (13 смртни случаеви од 13.176 пациенти третирани со salmeterol наспроти 3 смртни случаеви од 13.179 пациенти на плацебо). Студијата не била дизајнирана да го процени влијанието на истовремена употреба на инхалаторен кортикостероид, и само 47% од субјектите пријавиле употреба на инхалаторен кортикостероид на почетокот.

Безбедност и ефикасот на salmeterol-FP наспроти само FP терапија кај астма

Две мултицентрични, 26 неделни студии биле спроведени да ја споредат безбедноста и ефикасноста на salmeterol-FP наспроти терапија само со FP, едната кај возрасни и адолесценти (AUSTRI студија), и другата кај деца на возраст од 4-11 години (VESTRI студија). Во двете студии лицата кои биле вклучени имале умерена до тешка перзистентна астма со историја на хоспитализации, заради астма или имале астма егзацербации во претходната година. Примарната цел на секоја студија било да се детерминира дали додавањето на LABA на ICS терапија (salmeterol-FP) била не-инфериорна во однос на терапија само со ICS (FP) во однос на ризикот од појава на сериозни настани поврзани со астмата (хоспитализации заради астма, ендотрахеална интубација и смрт). Секундарната цел на овие студии била да евалуира дали ICS/LABA (salmeterol-FP) бил супериорен во однос на ICS монотерапија (FP) во однос на егзацербација на тешка астма (дефинирана како влошување на астмата за кое било потребно користењето на системски кортикостероиди, најмалку 3 дена или хоспитализација на пациентот или сместување на ургентните одделенија заради астма, при што биле потребни системски кортикостероиди).

Вкупно биле рандомизирани 11.679 и 6.208 лица и примиле терапија во AUSTRI и VESTRI студијата, соодветно. За примарната безбедносна крајна цел, не-инфериорност била постигната во двете студии (види табела подолу).



Збирен извештај за особините на лекот

Сериозни несакани дејства заради астма во 26-неделните AUSTRI и VESTRI студии

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP монотерапија (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP монотерапија (n = 3,101)
Збирна крајна точка (хоспитализација заради астма, ендотрахеална интубација,-или смрт)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Смрт	0	0	0	0
Хоспитализација заради астма	34	33	27	21
Ендотрахеална интубација	0	2	0	0

^a Доколку резултатот на 95% CI проценет за релативниот ризик бил помалку од 2.0, била заклучена не-инфериорност.

^b Доколку резултатот на 95% CI проценет за релативниот ризик бил помалку од 2.675, била заклучена не-инфериорност.

За секундарната крајна точка за ефикасност, намалување на времето до прва егзацербација од астма со salmeterol-FP во однос на FP било забележано во двете студии, но сепак само AUSTRI исполнила статистичка значителност.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP монотерапија (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP монотерапија (n = 3,101)
Број на лица со астма егзацербација	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Педијатриска популација

Во студијата SAM101667, кај 158 деца на возраст од 6 – 16 години со симптоматска астма, комбинацијата на salmeterol-fluticasone propionate е еднакво ефикасна со дуплирање на дозата на fluticasone propionate во однос на контрола на симптомите и функцијата на белите дробови. Студијата не била дизајнирана за испитување на ефектот на егзацербациите.

Во 12 неделно испитување кај деца на возраст од 4 до 11 години (n=257) третирани со salmeterol/fluticasone propionate 50/100 или salmeterol 50 микрограми + fluticasone propionate



Збирен извештај за особините на лекот

100 микрограми и двете двапати дневно, и кај двете групи имало 14% зголемување на нивото на врвниот експираторен проток како и подобрување во оценката на симптомите и употребата на salbutamol. Немало разлики во безбедносните параметри помеѓу двете групи кои биле третирани.

Во 12 неделно испитување кај деца на возраст од 4 – 11 години [n=203], рандомизирани во студија со паралелни групи со перзистентна астма и кои биле симптоматски на инхалаторни кортикостероиди, примарна цел била безбедноста. Децата примале или salmeterol/fluticasone propionate (50/100 микрограми) или само fluticasone propionate (100 микрограми) двапати дневно. Две деца на salmeterol/fluticasone propionate и 5 деца на fluticasone propionate биле повлечени од студијата заради влошување на астмата. По 12 недели ниту едно дете во било која од групите немало абнормално ниски вредности на уринарниот кортизол при 24 часовна екскреција. Немало други разлики во безбедносниот профил помеѓу двете групи кои се третирале.

Лекови за астма кои содржат fluticasone propionate за време на бременост

Опсервациска, епидемиолошка ретроспективна кохорт студија која користела електронски здравствени податоци во Обединетото Кралство била спроведена да го процени ризикот од МСМ (Major Congenital Malformations - големи конгенитални малформации) по првиот триместер од изложување само на FP или на salmeterol-FP во споредба со ICS кои не содржат FP. Во студијата не бил вклучен плацебо компаратор.

Во астма кохортот од 5362 трудници изложени на ICS во текот на првиот триместар, биле дијагностицирани 131 МСМ; 1612 (30%) биле изложени на FP или на salmeterol-FP од кои кај 42 било дијагностицирано МСМ. Приспособениот сооднос коефициент (odds ratio) на дијагностицирани МСМ за 1 година бил 1.1 (95%CI: 0.7-2.0) за жени со умерена астма, изложени на FP наспроти жени кои не биле изложени на FP од инхалаторните кортикостероиди и 1.2 (95%CI: 0.7-2.0) за жени со значителна до тешка астма. Не била забележана разлика за ризик од МСМ по изложување во тек на првиот триместар со монотерапија со FP или со salmeterol-FP. Апсолутниот ризик од појава на МСМ, во зависност од тежината на астмата е рангиран од 2.0 до 2.9 на 100 изложени бремености на FP, кое е споредливо со резултатите од студија со 15.840 бремености не-изложени на терапии за астма, од базата на податоци од општата пракса (2.8 МСМ случаеви на 100 бремености).

5.2. Фармакокинетски својства

За фармакокинетски цели секоја компонента може да се разгледува одделно.

Salmeterol:

Salmeterol делува локално во белите дробови и затоа плазма концентрациите не се индикатор за терапевтскиот ефект. Во прилог на тоа постојат само лимитирани податоци за фармакокинетиката на salmeterol, поради техничките потешкотии за определување на лекот во плазма, поради ниските плазматски концентрации при терапевтските дози (обично 200 pg/mL или помалку), постигнати после инхалација на дозата.

Fluticasone propionate:

Апсолутната биорасположивост на единечна доза од инхалираниот fluticasone propionate кај здрави субјекти варира помеѓу 5 до 11% од номиналната доза, во зависност од



Збирен извештај за особините на лекот

инхалирачкото помагало кое се употребува. Кај пациенти со астма и ХОББ забележан е понизок степен на системска експозиција на инхалираниот fluticasone propionate.

Системска апсорпција се појавува главно преку белите дробови, која иницијално е брза, а потоа пролонгирана. Постои можност дел од инхалираната доза да биде проголтана, но ова минимално придонесува на системската експозиција, заради ниската растворливост во вода и пре-системскиот метаболизам, резултирајќи со перорална расположливост помала од 1%. Постои линеарно зголемување на системската експозиција со зголемување на инхалираната доза.

Диспозицијата на fluticasone propionate се карактеризира со висок плазма клиренс (1150 mL/мин), голем волумен на дистрибуција при состојба на рамнотежа (околу 300L) и полу-живот на елиминација од околу 8 часа.

Врзувањето за плазма протеините е 91%.

Fluticasone propionate се елиминира многу брзо од системската циркулација. Главниот пат е преку метаболизирање во неактивна карбоксилна киселина, од страна на цитохром P450 ензимот CYP3A4. Во фецесот се пронајдени и други неидентификувани метаболити.

Реналниот клиренс на fluticasone propionate е занемарлив. Помалку од 5% од дозата се екскретира во урината, главно како метаболити. Поголемиот дел од дозата се екскретира преку фецесот како метаболити или непроменет.

Педијатриска популација

Во збирната фармакокинетска анализа, во која се користеле податоци од 9 контролирани клинички испитувања со различни помагала (Diskus, инхалер со одмерени дози) и кои вклучиле 350 пациенти со астма на возраст од 4 до 77 години (174 пациенти на возраст од 4 до 11 години), била забележана поголема системска експозиција на fluticasone propionate по третманот со Seretide Diskus 50/100, споредено со fluticasone propionate Diskus 100.

Геометрискиот среден однос [90% CI] на споредба за Salmeterol/fluticasone propionate и fluticasone propionate Diskus кај деца и адолесценти/адултни популација

Третман (мест vs. реф)	Популација	AUC	C _{max}
Salmeterol/ fluticasone propionate Diskus 50/100 fluticasone propionate Diskus 100	Деца (4–11 год)	1.20 [1.06 – 1.37]	1.25 [1.11 – 1.41]
Salmeterol/fluticasone propionate Diskus 50/100 fluticasone propionate Diskus 100	Адолесцент/Адулт (≥12 год)	1.52 [1.08 – 2.16]	1.52 [1.08 – 2.16]

Ефектот од 21-дневен третман со Seretide Inhaler 25/50 микрограми (2 инхалации двапати дневно со или без спејсер) или Seretide Diskus 50/100 микрограми (1 инхалација двапати дневно) бил евалуиран кај 31 дете на возраст од 4 до 11 години со средно тешка астма. Системската експозиција на salmeterol била слична за Seretide Inhaler, Seretide Inhaler со спејсер и Seretide Diskus (126 pg hr/mL [95% CI: 70, 225], 103 pg hr/mL [95% CI: 54, 200], и

Збирен извештај за особините на лекот

110 pg hr/mL [95% CI: 55, 219], соодветно). Системската експозиција на fluticasone propionate била слична за Seretide Inhaler со спејсер (107 pg hr/mL [95% CI: 45.7, 252.2]) и Seretide Diskus (138 pg hr/mL [95% CI: 69.3, 273.2]), но пониска за Seretide Inhaler (24 pg hr/mL [95% CI: 9.6, 60.2]).”

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Единствената грижа за безбедност при употреба на лекот кај луѓе, која потекнува од студиите со salmeterol и fluticasone propionate спроведени кај животни поединечно, се ефектите асоцирани со пренагласени фармаколошки дејства.

Во репродуктивните студии на животни, покажано е дека глукортикоидите индуцираат малформации (палатошиза, скелетни малформации). Сепак овие експериментални резултати кај животните не се релевантни за луѓето кога се даваат препорачани дози. Студии на животни со salmeterol покажале ембриофетална токсичност само при висока експозиција. По ко-администрирање на дози асоцирани со познати глукортикоидно-индуцирани абнормалности кај стаорци, зголемена е инциденцата на транспонирана умбиликална артерија и некомплетна осификација на окципиталната коска. Ниту salmeterol xinafoate ниту fluticasone propionate покажале потенцијал за генетска токсичност.

6. Фармацевтски карактеристики

6.1. Листа на ексципиенти

Ексципиент: Лактоза монохидрат (што содржи протеини од млеко).

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно

6.3. Рок на траење

2 години

6.4. Начин на чување

Да не се чува на температура над 30°C

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Прашокот за инхалација е содржан во PVC обложени блистери со затворач од ламинирана фолија која се одлепува. Блистер лентата е сместена во обликувано виолетово пластично помагало.

Пластичните помагала се достапни во картонски кутии и содржат:

1x28 дози Diskus
или 1 x 60 дози Diskus
или 2 x 60 дози Diskus
или 3 x 60 дози Diskus
или 10 x 60 дози Diskus



Збирен извештај за особините на лекот

Сите пакувања не се достапни за пазарот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи и начин на ракување

Diskus-от ослободува прашок кој се инхалира во белите дробови. Индикаторот за дози на Diskus-от го покажува бројот на преостанатите дози. За подетални информации видете во упатството за употреба.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. Број на одобрение за ставање на лекот во промет

Seretide/Diskus 50µg/100µg/доза

Seretide/Diskus 50µg/250µg/доза

Seretide/Diskus 50µg/500µg/доза

9. Датум на прво решение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение

14/01/2005

10. Датум на последна ревизија на текстот

Јули 2021

