


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Идентификационен номер	13435-13438
разрешение за употреба №	19.06.06.
698/06.06.06	

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

SERETIDE DISKUS:

- Seretide Diskus 50 µg/100 µg/вдишване (доза), прах за инхалиране,
- Seretide Diskus 50 µg/250 µg/вдишване (доза), прах за инхалиране,
- Seretide Diskus 50 µg/500 µg /вдишване (доза), прах за инхалиране.

### 2. Количествен и качествен състав

Със всяко вдишване Seretide Diskus се приемат по 50 µg salmeterol (под формата на salmeterol xinafoate) и съответно по 100, 250 и 500 µg fluticasone propionate.

За помощните вещества виж т.б.1.

### 3. Лекарствена форма

Прах за инхалация.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

##### Астма

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

- Пациенти с незадоволителен контрол на фона на лечение с инхалаторни кортикостероиди и с кратко-действащи β-2-агонисти при нужда.

или

- Пациенти с постигнат адекватен контрол при едновременно прилагани инхалаторен кортикостероид и дълго действащ β-2- агонист.

*Забележка:* Употребата на най-ниската концентрация на Seretide Diskus (salmeterol/ fluticasone propionate 50 µg /100 µg) не е подходяща при възрастни и деца с тежка астма.

##### Хронична обструктивна белодробна болест

Seretide е показан за симптоматично лечение на пациенти с изразена ХОББ (с ФЕО<sub>1</sub> <50% от предвиденото нормално), с анамнеза за повторни екзацербации и със значителни симптоми на фона на редовна бронходилататорна терапия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Seretide Diskus е предназначен само за инхалаторно приложение.

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

Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от лекар с оглед поддържане на оптимална дозировка на Seretide и дозировката да се променя само по лекарско предписание. Дозировката следва да се коригира до достигане на най-малката оптимална доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите.

В случаите, при които адекватен контрол над симптомите се поддържа с най-ниската концентрация на Seretide Diskus, прилаган два пъти дневно, следващата стъпка в лечението би могла да включва пробно приложение само на инхалаторен кортикостероид. Алтернативно,



ако по преценка на лекуващия лекар това би осигурило адекватен контрол над симптомите на заболяването, при пациенти, при които се налага приложение на дълго действащ  $\beta$ -агонист, може да се премине към Seretide Diskus, прилаган веднъж дневно. В случаите, когато Seretide Diskus се прилага веднъж дневно, ако пациентът е с анамнеза за нощни пристъпи, лекарството трябва да се инхалира вечер, а при пациенти със симптоми главно през деня, дозата трябва да се инхалира сутрин.

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

#### Препоръчителна дозировка:

##### Астма

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

по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  salmeterol и 100  $\mu\text{g}$  fluticasone propionate) два пъти дневно или

по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  salmeterol и 250  $\mu\text{g}$  fluticasone propionate) два пъти дневно или

по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  salmeterol и 500  $\mu\text{g}$  fluticasone propionate) два пъти дневно.

##### ***Деца над 4 години:***

по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  salmeterol и 100  $\mu\text{g}$  fluticasone propionate) два пъти дневно.

Максимално одобрената доза fluticasone propionate от Seretide Diskus при деца е 100  $\mu\text{g}$  два пъти дневно.

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

##### ХОББ:

##### ***Възрастни:***

по една инхалация (50  $\mu\text{g}$  salmeterol и 500  $\mu\text{g}$  fluticasone propionate) два пъти дневно.

##### Специални групи пациенти:

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

##### Използване на устройството Diskus

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

#### **4.3. Противопоказания**

Seretide Diskus е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към което и да е от лекарствените или помощните вещества на продукта (вж. 6.2. Списък на помощните вещества и техните количества).



#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

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

Seretide Diskus не трябва да бъде използван за купиране на остър астматичен пристъп, който налага използването на бързо- и краткодействащ бронходилататор. Пациентите трябва да бъдат съветвани да имат на разположение такова облекчаващо средство по всяко време. Seretide Diskus не е предназначен за начална терапия на астма до установяване на необходимост и на приблизителната доза кортикостероид.

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

Рязкото и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално живото-застрашаващо и пациентът трябва да бъде консултиран неотложно от лекар. В този случай следва да се обмисли увеличаване на дозировката на кортикостероидите. Там където Seretide Diskus в досегашната дозировка не е осигурил адекватен контрол на астмата, пациентът също трябва да бъде консултиран от лекар.

В случай на нужда трябва да се назначи допълнително кортикостероидно лечение при пациенти с астма или ХОББ.

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

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

Seretide Diskus трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания, вкл. ритъмни нарушения, захарен диабет, нелекувана хипокалиемия или тиреотоксикоза.

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

Потенциално тежка хипокалиемия може да е резултат от системна терапия с  $\beta_2$ -агонисти. При инхалаторна терапия в терапевтични дози, обаче, плазмените нива на salmeterol са много ниски.

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

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

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

Както при всички инхалаторни кортикостероиди, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции; появата на тези реакции е по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване минералната плътност на костите, катаракта и глаукома. **Поради тази причина е важно**



**пациентът да минава редовни прегледи и дозировката на инхалаторния кортикостероид да се коригира до достигане на най-малката възможна доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

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

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Особено повишен е рискът при деца и юноши на възраст под 16 години, които приемат високи дози fluticasone propionate (обикновено  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$  дневно). Описани са и много редки случаи на потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза и при дози между 500 и по-малко от 1000  $\mu\text{g}$ . Фактори, които могат да провокират остра надбъбречна криза са травма, хирургична интервенция, инфекция или бързо намаляване на дозата. Симптомите обикновено са неопределени и могат да включват липса на апетит, коремна болка, загуба на тегло, уморямост, 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 fluticasone propionate намалява необходимостта от приложение на перорални кортикостероиди. Трябва да се има предвид, обаче, че за значителен период от време при пациентите, преминали от пероралната към инхалаторната кортикостероидна терапия, е налице риск от намален резерв на надбъбречните жлези. Подобен риск съществува и при пациентите, при които в миналото се е налагала спешна терапия с кортикостероиди във високи дози. Възможността за такова нарушение трябва винаги да се има предвид при спешни ситуации и планови намеси, при които е вероятно предизвикване на стрес, и да се обсъжда подходящо кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да наложи консултация от специалист преди планова хирургична интервенция.

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

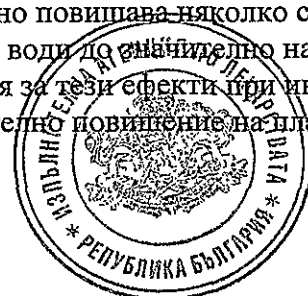
#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

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

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

При нормални условия след инхалиране на доза fluticasone propionate се постигат ниски плазмени концентрации, поради първичен чернодробен метаболизъм в голяма степен и значително системно изчистване, медирано от цитохром P450 3A4 в червата и черния дроб. Поради тази причина е малко вероятно осъществяването на клинично значими лекарствени взаимодействия с участието на fluticasone propionate.

При проучване за определяне на лекарствените взаимодействия при интраназално приложение fluticasone propionate при здрави хора е установено, че ritonavir (много мощен инхибитор на цитохром P450 3A4) 100 mg два пъти дневно повишава няколко стотин пъти плазмените концентрации на fluticasone propionate, което води до значително намаление на серумните концентрации на кортизола. Няма информация за тези ефекти при инхалаторно приложение на fluticasone propionate, 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 нежеланите лекарствени реакции на системните кортикостероиди.

При малко проучване върху здрави доброволци е установено, че малко по-слабият инхибитор на СУРЗА *ketosconazole* е повишил експозицията на *fluticasone propionate* след еднократно инхалиране със 150%. Това е довело до по-голямо намаление на нивата на плазмения кортизол в сравнение със самостоятелното приложение на *fluticasone propionate*. Комбинираното лечение с други мощни инхибитори на СУРЗА като *itraconazole* също се очаква да повиши системната експозиция на *fluticasone propionate* и да увеличи риска от системни нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се внимателно лечение при такава комбинация и при възможност избягване на продължителното ѝ прилагане.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Съществува недостатъчен опит в прилагането на *salmeterol xinafoate* и *fluticasone propionate* при бременност и кърмене у човека. В изследвания при животни с приложение на  $\beta_2$ -адренорецепторни агонисти и глюкокортикостероиди са наблюдавани фетални малформации (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност).

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

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

Не съществуват данни за преминаване на *salmeterol* и *fluticasone propionate* в човешката кърма. *Salmeterol* и *fluticasone propionate* се екскретират в кърмата на плъхове. По време на кърмене *Seretide* трябва да се прилага само ако очакваната полза за майката надвишава всеки възможен риск за детето.

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

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

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, свързани със *salmeterol* и *fluticasone propionate*, са изброени по-долу според засегнатите органи и системи и честотата на поява. Честотата се дефинира по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ) и много редки ( $< 1/10,000$ ), включително и изолираните съобщения. Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции са определени по данни от клинични проучвания. Случаите на нежелани реакции при плацебо не са отчетени. Много редките нежелани реакции са изведени от следрегистрационни данни.



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

\* често съобщавани при плацебо

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

Нежелана лекарствена реакция на fluticasone propionate е пресипване и кандидоза в устата и гърлото, които могат да се появят при някои пациенти. Пресипването и кандидозата могат да се облекчат чрез гаргара с вода след приема на Seretide Diskus. Симптоматичната



кандидоза може да се лекува с локални противогъбични продукти едновременно с употребата на Seretide Diskus.

Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване минералната плътност на костите, катаракта и глаукома (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

Много рядко са съобщавани случаи на хипергликемия (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

Както и при останалите продукти за инхалаторно приложение е възможна поява на парадоксален бронхоспазъм (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

## 4.9. Предозиране

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

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

**Остро предозиране:** Инхалирането на дози fluticasone propionate над препоръчаните може да доведе до временно потискане на надбъбречните функции. 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 fluticasone propionate:** В този случай е удачно проследяването на надбъбречния резерв. При предозиране на fluticasone propionate лечението със Seretide може все пак да продължи с подходяща за контрол на симптоматиката дозировка (вж. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: R03AK06

#### Seretide при астма - клинични изпитвания

Дванадесет месечно проучване (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) при 3416 възрастни и подрастващи пациенти с персистираща астма сравнява безопасността и ефикасността на лечението със Seretide и лечението само с инхалаторни кортикостероиди (Fluticasone propionate), за да установи дали контролът на астмата е постижима цел. При лечението концентрацията била увеличавана на всеки 12 седмици, докато се постигне \*\*пълнен контрол или започне да се прилага най-високата доза от изпитваното лекарство. Данните от GOAL показват, че повече пациенти, лекувани със Seretide са постигнали контрол върху астмата в сравнение с тези, лекувани само с инхалаторни кортикостероиди (ICS). В общия случай този ефект е наблюдаван по-рано при Seretide в сравнение с инхалаторни кортикостероиди самостоятелно, също така при по-ниска доза на инхалаторния кортикостероид, като компонент от Seretide.



Пълните резултати от изследването са представени в следната таблица:

<b>Процент на пациентите, постигнали *Добре контролирана астма (WC) и **Пълен контрол на астмата (TC) за 12 месечен период</b>				
<b>Лечение преди проучването</b>	<b>Salmeterol/Fluticasone propionate</b>		<b>Fluticasone propionate</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Без ICS (само бързодействащи <math>\beta_2</math>-агонисти)</b>	78%	50%	70%	40%
<b>Ниска доза ICS (<math>\leq 500</math> mcg beclomethasone dipropionate или еквивалент/ден)</b>	75%	44%	60%	28%
<b>Средна доза ICS (<math>&gt; 500-1000</math> mcg beclomethasone dipropionate или еквивалент/ден)</b>	62%	29%	47%	16%
<b>Обединени резултати от трите вида лечение</b>	71%	41%	59%	28%

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

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

Две последващи изпитвания при възрастни и подрастващи пациенти с лека до среднотезжка форма на астма показват, че контрол на симптомите на астмата може да бъде постигнат при по-ниска доза на инхалаторния кортикостероид чрез лечение със Seretide в сравнение с лечение само с инхалаторен кортикостероид.

#### **Seretide Diskus при ХОББ – клинични изпитвания**

Резултатите от плацебо-контролирани клинични изпитвания, провеждани за период от 6 и 12 месеца показват, че редовната употреба на Seretide Diskus 50/500  $\mu\text{g}$  подобрява белодробната функция, намалява задуха и необходимостта от употреба на бързодействащи медикаменти за облекчаване на дишането. За период от 12 месеца рискът от екзацербации на ХОББ е намалял от 1,42 до 0,99 за година в сравнение с плацебо групата. Рискът от екзацербации, водещи до необходимост от перорални кортикостероиди е намалял значително – от 0,81 до 0,47 годишно в сравнение с плацебо групата.

#### Механизъм на действие:

Seretide Diskus съдържа salmeterol и fluticasone propionate, които действат по различен начин. Механизмът на действие на двете лекарствени вещества е описан по-долу:

#### Salmeterol:

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

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

#### Fluticasone propionate:

Приложен чрез инхалация в препоръчаните дози fluticasone propionate оказва глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белия дроб, което дава в резултат





редуциране на симптоматиката и обострянето на астмата без нежеланите реакции, които се наблюдават при системното приложение на кортикостероидите.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

При едновременното приложение на salmeterol и fluticasone propionate посредством инхалация фармакокинетиката на всеки компонент е подобна на тази наблюдавана при инхалаторното приложение на всяка от съставките поотделно.

Следователно, за целите на фармакокинетиката всеки един от двата компонента може да се разглежда самостоятелно

### Salmeterol:

Salmeterol 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 salmeterol поради технически трудности за оценка на медикамента в плазмата, дължащи се на ниските плазмени концентрации при терапевтични дози (приблизително 200 pg/ml или по-малко), достигани при инхалация.

### Fluticasone propionate:

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

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

Диспозицията на fluticasone propionate се характеризира с висок плазмен клирънс (1150 ml/min), голям обем на разпределение в стабилно състояние (приблизително 300 l) и терминално време на полуживот приблизително 8 часа.

Свързването с плазмените протеини е 91% .

Fluticasone propionate 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 fluticasone propionate е пренебрежимо нисък . По-малко от 5% от дозата се екскретира в урината главно като метаболити. Основната част от дозата се екскретира във фекалиите като метаболит или непроменено лекарствено вещество.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

При изпитванията с животни на salmeterol xinafoate и fluticasone propionate, 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 salmeterol xinafoate са показали ембрионална токсичност само при високи нива на експозиция.

При едновременното приложение на двете лекарствени вещества при тигхове в дози, свързани с известни глюкокортикостероид индуцирани малформации е наблюдавана



повишена честота на случаи на транспонирана умбиликална артерия и непълна осификация на окципиталната кост.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Lactose monohydrate (съдържа млечни протеини) - до 12.5 mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не се съобщават.

### **6.3. Срок на годност**

18 месеца

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Да се съхранява на сухо място.

### **6.5. Данни за опаковката**

Първична опаковка: инхалаторно устройство, отлято от пластмаса, съдържащо лента от фолио с 28 или 60 равномерно разположени блистера.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Праховото инхалаторно устройство Diskus освобождава прах, който се вдихва в белите дробове.

Diskus има брояч на дозите, който показва оставащите дози.

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

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road, Greeford  
Middlesex UB6 0NN, UK

## **8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

SERETIDE Diskus (50 µg salmeterol/100 µg fluticasone propionate) - № 2000 0232

SERETIDE Diskus (50 µg salmeterol/250 µg fluticasone propionate) - № 2000 0234

SERETIDE Diskus (50 µg salmeterol/500 µg fluticasone propionate) - № 2000 0233

## **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

06.06.2000 г.

## **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

03.08.2005



GSK Issue: 03.08.2005 (MR)