

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

SERETIDE Inhaler:

- Seretide Inhaler 25 µg/50 µg/ доза, суспензия под налягане за инхалация,
- Seretide Inhaler 25 µg/125 µg/ доза, суспензия под налягане за инхалация,
- Seretide Inhaler 25 µg/250 µg/ доза, суспензия под налягане за инхалация.

2. Количествен и качествен състав

Всяко еднократно впръскване осигурява 25 µg salmeterol (под формата на salmeterol xinafoate) и 50, 125 или 250 µg fluticasone propionate (освободени от вентила). Това е еквивалентно на 21 µg salmeterol и 44, 110 или 220 µg fluticasone propionate освободени от устройството (освободена доза).

За помощните вещества виж т.6.1.

3. Лекарствена форма

Суспензия под налягане за инхалация.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14181-3	18.08.06
097/22-05-06	<i>M. M. J.</i>

4. Клинични данни

4.1. Показания

Seretide Inhaler е показан за редовна терапия на астма, където е подходящо прилагането на комбинация от дълго действащ 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.

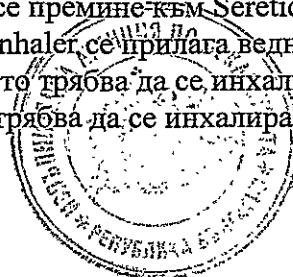
4.2. Дозировка и начин на приложение

Seretide Inhaler е предназначен само за инхалаторно приложение.

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че за постигане на оптимален ефект Seretide Inhaler 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 възможна доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите. В случаите, при които адекватен контрол над симптомите се поддържа с най-ниската концентрация на Seretide Inhaler, 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 β-2-агонист, може да се премине към Seretide Inhaler, прилаган веднъж дневно. В случаите, когато Seretide Inhaler 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.

M. M. J.
07.08.06



В зависимост от тежестта на заболяването се прилага такава концентрация на Seretide Inhaler, която да съдържа подходящата доза fluticasone propionate. Забележка: Seretide Inhaler 25/50µg не е подходящ при възрастни и деца с тежка астма. 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 µg fluticasone propionate е приблизително еквивалентен на 200 µg beclomethasone dipropionate или budesonide. Ако се налага дозирание извън препоръчаните за Seretide Inhaler терапевтични схеми, могат да се използват подходящи дози на β-агонисти и/или кортикостероиди.

Препоръчителна дозировка:

Възрастни и подрастващи над 12 години:

По две инхалации от 25 µg salmeterol и 50 µg fluticasone propionate два пъти дневно или

По две инхалации от 25 µg salmeterol и 125 µg fluticasone propionate два пъти дневно или

По две инхалации от 25 µg salmeterol и 250 µg fluticasone propionate два пъти дневно.

Краткосрочно проучване със Seretide може да се вземе предвид при първоначална поддържаща терапия при възрастни или подрастващи със средно тежка форма на астма (пациенти със симптоми през деня, ежедневно приложение на лекарства за бързо облекчаване на симптомите и средно до тежко затруднение в дишането), за които е крайно необходимо постигане на бърз контрол на астмата. В тези случаи препоръчителната начална доза е две инхалации от 25 µg salmeterol и 50 µg fluticasone propionate два пъти дневно. След постигане на контрол над астмата, лечението може да се преразгледа и да се обмисли дали пациентите да продължат лечението само с инхалаторен кортикостероид. При намаляване на дозата е необходимо постоянно наблюдение на пациентите.

Не е доказана полза в сравнение със самостоятелно инхалаторно приложение на fluticasone propionate като първоначална поддържаща терапия, когато липсват един или два от критериите за тежест. Общо за повечето пациенти инхалаторните кортикостероиди остават избор за лечение от първи ред. Seretide не е показан за първоначална терапия на средно тежка форма на астма. Seretide с концентрация 25/50 микрограма не е подходящ за възрастни и деца с тежка астма. Препоръчва се да се установи подходящата дозировка на инхалаторния кортикостероид преди да се използва фиксирана комбинация при пациенти с тежка астма.

Деца над 4 години:

По две инхалации от 25 µg salmeterol и 50 µg fluticasone propionate два пъти дневно.

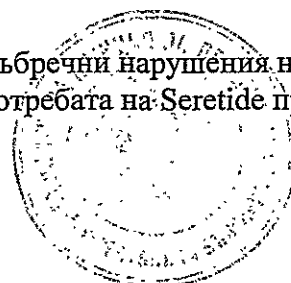
Максимално одобрената доза fluticasone propionate от Seretide Inhaler при деца е 100 µg два пъти дневно.

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

С цел постигане на по-добър терапевтичен ефект при пациенти (особено деца), които имат трудности в координацията между инхалирането и впръскването, се препоръчва Seretide Inhaler да се прилага с обемна камера за инхалиране.

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 при пациенти с чернодробно увреждане.



Препоръки при употреба:

Необходимо е пациентите да бъдат обучени да използват Инхалера правилно (виж листовката за пациента). По време на инхалиране пациентите могат да бъдат в седнало или изправено положение. При използване Инхалерът трябва да е във вертикално положение.

Проверка на Инхалера:

Преди да използват Инхалера за първи път или ако Инхалерът не е бил използван в продължение на една седмица или повече, пациентите трябва да отстранят капачката на апликатора за уста чрез внимателен натиск от двете ѝ страни, да разклатят Инхалера добре, да държат Инхалера между пръстите и палеца, като палецът трябва да е под апликатора за уста и да пръснат във въздуха, за да се уверят че устройството работи.

Използване на Инхалера:

1. Капачката на апликатора за уста трябва да се отстрани чрез внимателно притискане от двете страни и да се провери отвътре и отвън дали апликаторът е чист.
2. Инхалерът трябва да се разклати добре.
3. Инхалерът трябва да се държи в изправено положение между пръстите и палеца, като палецът е поставен под апликатора за уста.
4. Трябва да се издиша колкото е възможно и след това апликаторът да се постави в устата между зъбите и да се затворят устни около него, без да се захапва.
5. Веднага след като започне вдишването през устата, трябва да се натисне надолу върха на Инхалера за да се впръска лекарството, като се вдишва продължително и дълбоко.
6. Докато се задържа дъха, Инхалерът трябва да се извади от устата и пръстите да се махнат от върха на Инхалера. Дъхът трябва да се задържи докато е възможно.
7. Ако трябва да се приемат повече на брой дози, Инхалерът трябва да се задържи в изправено положение и да се изчака половин минута, след което да се повторят действията от т. 2 до т. 6.
8. След употреба капачката на апликатора за уста се слага чрез натискане и щракване. Това е необходимо за предпазване от замърсяване.

ВАЖНО

Действията от точки 4, 5 и 6 трябва да се изпълняват възможно по-бавно. Важно е вдишването да започне колкото е възможно по-бавно преди инхалирането. Пациентите могат да се упражняват пред огледало първите няколко пъти. Ако след инхалиране по Инхалера или отстрани по устните има капчици, трябва да се повтори приема от т. 2.

Почистване на Инхалера:

Необходимо е Инхалерът да се почиства поне един път седмично.

1. Отстранете капачката на апликатора за уста.
2. Не изваждайте металния контейнер от пластмасовата част.
3. Избършете вътрешната и външната част на апликатора за уста със сухо парче плат.
4. Отново поставете на място капачката чрез натискане и щракване.

МЕТАЛНИЯТ КОНТЕЙНЕР НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПОСТАВЯ ВЪВ ВОДА.

4.3. Противопоказания

Seretide Inhaler е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към което и да е от лекарствените или помощните вещества на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

Seretide Inhaler 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.

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

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

Увеличената употреба на краткодействащи бронходилататори за купиране на астматичните симптоми показва влошаване на контрола върху астмата и налага преглед на пациента.

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. Там където Seretide в досегашната дозировка не е осигурил адекватен контрол на астмата, пациентът също трябва да се консултира с лекар. В случай на нужда трябва да се назначи допълнително кортикостероидно лечение.

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

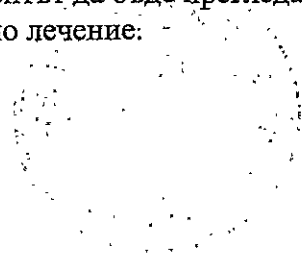
Лечението със Seretide Inhaler не трябва да се прекъсва внезапно.

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

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

Много рядко е докладвано повишаване 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.

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



При преминаване към лечение със Seretide Inhaler е необходимо 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, подтискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и подрастващи, понижаване минералната плътност на костите, катаракта и глаукома. **Поради тази причина е важно пациентът да се консултира редовно с лекуващия лекар и дозировката на инхалаторния кортикостероид да се коригира до достигане на най-малката възможна доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

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

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до подтискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Особено повишен е рискът при деца и юноши на възраст под 16 години, които приемат високи дози fluticasone (обикновено ≥ 1000 μg дневно). Описани са и много редки случаи на подтискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза и при дози fluticasone propionate между 500 и по-малко от 1000 μg . 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, 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.

Тъй като системната абсорбция е предимно през белите дробове, използването на обемна камера за инхалиране с инхалера може да повиши концентрацията на лекарството в белите дробове. Трябва да се отбележи, че това е възможно да доведе до повишаване на риска от системни нежелани реакции.

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 хирургични интервенции, 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).

Данни от обширно клинично проучване (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) показват, че афро-американските пациенти са били с повишен риск от поява на сериозни респираторни събития или смърт при приложение на salmeterol в сравнение с плацебо (виж точка 5.1). Не е установено дали това се дължи на

фармакогенетични или други фактори. По тази причина чернокожи пациенти от африкански или афро-карибски произход трябва да бъдат съветвани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат по време на приложение на Seretide Inhaler.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Както неселективните, така и селективните бета-блокери трябва да се избягват при пациенти с астма, освен ако не съществува непреодолимо основание за тяхното приложение.

Едновременната терапия с други β -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 подтискане на функцията на 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 проучване върху здрави доброволци е установено, че малко по-слабият инхибитор на СУРЗА ketoconazole 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 β_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
Имунна система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви: <ul style="list-style-type: none"> • Реакции на кожна свръхчувствителност • Ангиоедем (главно едем на лицето и орофаринкса), симптоми от страна на дихателната система (диспнея и/или бронхоспазъм), анафилактични реакции, включително анафилактичен шок 	Нечести Много редки
Ендокринна 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
Метаболизъм и хранене	Хипергликемия	Много редки
Психиатрични симптоми	Безпокойство, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност (главно при деца)	Много редки
Нервна система	Главоболие Тремор	*Много чести Чести

Сърдечно-съдова система	Палпитации Тахикардия Сърдечни аритмии (включително предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия и екстрасистолия)	Чести Нечести Много редки
Дихателна система, гръден кош и медиастиnum	Дразнене в гърлото Пресипналост/дисфония Парадоксален бронхоспазъм	Чести Чести Много редки
Мускулно-скелетна система и съединителна тъкан	Мускулни спазми Артралгия Миалгия	Чести Много редки Много редки

* често съобщавани при плацебо

Съобщават се фармакологични нежелани лекарствени реакции при лечение с бета-2-агонисти като тремор, палпитации и главоболие, но те показват тенденция да бъдат преходни и да отзвучават в хода на лечението.

Пресипване и кандидоза (млечница) в устата и гърлото могат да се появят при някои пациенти, което се дължи на fluticasone propionate.

Пресипването и кандидозата могат да се облекчат чрез гаргара с вода след приема на Seretide Inhaler. Симптоматичната кандидоза може да се лекува с локални противогъбични продукти едновременно с прилагане на Seretide Inhaler.

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 всяка друга инхалаторна терапия може да се развие 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 бета-блокери, които трябва да се използват внимателно при пациенти с анамнеза за бронхоспазми. Ако лечението със Seretide, трябва да бъде прекратено поради предозиране на бета-агониста в продукта, трябва да се обмисли прилагането на подходяща заместителна терапия с кортикостероид. Допълнително е възможна хипокалиемия. В този случай трябва да се прецени компенсирането на калий.

Остро предозиране: Инхалирането на дози 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 равнищата 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

Фармакотерапевтична група: Адренергични и други антиастматични средства

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 **пълен контрол или започне да се прилага най-високата доза от изпитваното лекарство. Данните от GOAL показват, че повече пациенти, лекувани със Seretide, са постигнали контрол върху астмата в сравнение с тези, лекувани само с инхалаторни кортикостероиди (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:

Процент на пациентите, постигнали *Добре контролирана астма (WC) и **Пълен контрол на астмата (TC) за 12 месечен период				
Лечение преди проучването	Salmeterol/Fluticasone propionate		Fluticasone propionate	
	WC	TC	WC	TC
Без ICS (само бързодействащи β_2 -агонисти)	78%	50%	70%	40%
Ниска доза ICS (≤ 500 mcg beclomethasone dipropionate или еквивалент/ден)	75%	44%	60%	28%
Средна доза ICS (> 500 -1000 mcg beclomethasone dipropionate или еквивалент/ден)	62%	29%	47%	16%
Обединени резултати от трите вида лечение	71%	41%	59%	28%

*Добре контролирана астма: редки симптоми или използване на бързодействащи β_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 β_2 -агонисти, по-високи или равни на 80% от предвидените стойности на белодробната функция, няма събуждане през нощта, липсват екзацербации и не се наблюдават нежелани лекарствени реакции, налагащи промяна на терапията

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

Многоцентрово клинично проучване със salmeterol при астма (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART)

SMART е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, паралелно групово, 28-седмично проучване, проведено в САЩ, сравняващо 13 176 пациенти, приемащи salmeterol (50µg два пъти дневно) и 13 179 пациенти, приемащи плацебо в допълнение към обичайната терапия при астма. Включвани са пациенти над 12 годишна възраст с астма, които са приемали антиастматични лекарства (но не дългодействащи бета-2 агонисти). Регистрирано е първоначално приложение на инхалаторни кортикостероиди в началото на проучването, като това не е било изискване в проучването. Основният краен критерий в SMART е била комбинираната респираторно свързана смъртност и респираторно свързани животозастрашаващи събития.

Основни данни от SMART: основен краен критерий

Група пациенти	Брой случаи, достигнали основния краен критерий / брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	salmeterol	плацебо	
Всички пациенти	50 / 13 176	36 / 13 179	1.40 (0.91, 2.14)
Пациенти, приемащи ИКС	23 / 6 127	19 / 6 138	1.21 (0.66, 2.23)
Пациенти, не приемащи ИКС	27 / 7 049	17 / 7 041	1.60 (0.87, 2.93)
Афро-американски пациенти	20 / 2 366	5 / 2 319	4.10 (1.54, 10.90)

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

Основни данни от SMART при първоначално приложение на инхалаторни кортикостероиди: второстепенни крайни критерии

	Брой случаи, достигнали второстепенен краен критерий/ брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	salmeterol	плацебо	
Респираторно-свързана смъртност			
Пациенти, приемащи ИКС	10 / 6 127	5 / 6 138	2.01 (0.69, 5.86)
Пациенти, не приемащи ИКС	14 / 7 049	6 / 7 041	2.28 (0.88, 5.94)
Комбинирана астма-свързана смъртност или животозастрашаващи събития			
Пациенти, приемащи ИКС	16 / 6 127	13 / 6 138	1.24 (0.60, 2.58)
Пациенти, не приемащи ИКС	21 / 7 049	9 / 7 041	2.39 (1.10, 5.22)
Астма-свързана смъртност			
Пациенти, приемащи ИКС	4 / 6 127	3 / 6 138	1.35 (0.30, 6.04)
Пациенти, не приемащи ИКС	9 / 7 049	0 / 7 041	*

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

Механизъм на действие:

Seretide Inhaler 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) бета-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 бета-2-агонисти.

Fluticasone propionate:

Приложен чрез инхалация в препоръчаните дози fluticasone propionate оказва мощно 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 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 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, който дава в резултат перорална 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 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.

Доказано е, че несъдържащият фреон пропелант HFA134a няма токсичен ефект при много високи концентрации в изпаренията при голям брой животински видове, подложени на такова въздействие ежедневно в течение на две години - концентрации много по-високи от тези, на които ще бъдат подложени пациентите.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

1,1,1,2 tetrafluoroethane (HFA134a или Norflurane).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не се съобщават.

6.3. Срок на годност

1 година

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Контейнерът не трябва да се пробива, чупи или изгаря дори ако видимо е празен.

Както при повечето инхалаторни лекарства в опаковка под налягане терапевтичният ефект може да се намали, ако опаковката е студена.

6.5. Данни за опаковката

Seretide Inhaler е суспензия от salmeterol и fluticasone propionate в несъдържащ фреон пропелант HFA134a. Суспензията се намира в контейнер от алуминиева сплав, затворен с дозиращ вентил. Алуминиевият контейнер е поставен в пластмасово устройство, снабдено с разпръскваща дюза и капачка, предпазваща от напращаване.

6.6. Специфични предпазни мерки

Няма специални изисквания.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

Seretide Inhaler 25 µg/50 µg/dose - № 20010391
Seretide Inhaler 25 µg/125 µg/dose - № 20010392
Seretide Inhaler 25 µg/250 µg /dose - № 20010393

9. Дата на първо разрешаване за употреба или подновяване на разрешението за употреба на лекарствения продукт

26.04.2001 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Юли 2006 г.

