

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seretide Dysk 100, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji  
Seretide Dysk 250, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji  
Seretide Dysk 500, (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 47 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu, mikronizowanego) i odpowiednio 92, 231 lub 460 mikrogramów flutykazonu propionianu (mikronizowanego). Stanowi to odpowiednik dawki podzielonej 50 mikrogramów salmeterolu i odpowiednio 100, 250 lub 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dostarczona dawka zawiera do 12,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Plastikowy pojemnik (aparat do inhalacji) zawierający 60 równomiernie rozmieszczonych dawek proszku umieszczonego w wielowarstwowej folii.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Astma oskrzelowa

Seretide Dysk jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku, stosowanego doraźnie

lub

- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem.

Uwaga: Produkt leczniczy Seretide Dysk 100 nie jest przeznaczony do stosowania w przypadku ciężkiej astmy u dorosłych i u dzieci.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

Seretide Dysk 500 jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z POChP z FEV<sub>1</sub> <60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### *Dawkowanie*

Droga podania: Podanie wziewne.

Seretide Dysk jest dostępny w następujących mocach:

Seretide Dysk 100, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

Seretide Dysk 250, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

Seretide Dysk 500, (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania pożądanej skuteczności Seretide Dysk należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, dawka produktu leczniczego Seretide Dysk, którą otrzymuje pacjent jest dawką optymalną i może być zmieniona tylko na zalecenie lekarza.

Dawkę produktu leczniczego Seretide Dysk ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie leku w dawkach, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Seretide Dysk, należy mu przepisać odpowiednie dawki β-agonisty i (lub) kortykosteroidu.

#### **Zalecane dawkowanie:**

##### **Astma oskrzelowa**

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

jedna inhalacja produktu leczniczego Seretide Dysk 100 zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

jedna inhalacja produktu leczniczego Seretide Dysk 250 zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

jedna inhalacja produktu leczniczego Seretide Dysk 500 zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

**Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu leczniczego, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę dalszego leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny. Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających leczenia długo działającymi β<sub>2</sub>-mimetykami, produkt leczniczy Seretide Dysk może być stosowany jeden raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza pozwoli to na zachowanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. W przypadku danych z wywiadu wskazujących na to, że u pacjenta występują dolegliwości nocne, dawkę produktu leczniczego należy podawać**

wieczorem, a w przypadku dolegliwości występujących głównie w ciągu dnia, dawkę produktu leczniczego należy podawać rano.

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Seretide Dysk może być rozważane jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określani jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Jeżeli tylko kontrola astmy zostanie osiągnięta, leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidu tylko w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, jeśli jeden lub dwa objawy z kryteriów określających ciężkość nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne kortykosteroidy są lekami „pierwszego rzutu”. Seretide Dysk nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Seretide Dysk 100 nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą zalecane jest ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

#### *Dzieci i młodzież*

Dzieci w wieku 4 lat i powyżej:

Jedna inhalacja produktu leczniczego Seretide Dysk 100 zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Maksymalna dopuszczona do stosowania u dzieci dawka flutykazonu propionianu podawana z produktem leczniczym Seretide Dysk wynosi 100 mikrogramów dwa razy na dobę.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Seretide Dysk u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

#### **POChP**

##### **Dorośli:**

Jedna inhalacja produktu leczniczego Seretide Dysk 500 zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

##### Szczególne grupy pacjentów:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Seretide Dysk u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób użycia aparatu do inhalacji Dysk:

Otworzyć aparat do inhalacji i ustawić dawkę. Włożyć ustnik do ust, zamknąć usta. Wykonać wdech i zamknąć aparat do inhalacji.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Pogorszenie stanu chorobowego

Produktu leczniczego Seretide Dysk nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjent powinien zawsze mieć przy sobie produkt leczniczy stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Seretide Dysk u pacjentów w czasie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Seretide Dysk mogą wystąpić zaostrzenia choroby podstawowej lub poważne objawy niepożądane związane z astmą. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu Seretide Dysk nastąpi pogorszenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie doraźnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku świadczy o pogorszeniu kontroli choroby; lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nagle i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów. Stan pacjenta należy ocenić również w sytuacji, jeśli dotychczas stosowana dawka produktu leczniczego Seretide Dysk nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy.

U pacjentów, u których występuje zaostrzenie objawów POChP zwykle wskazane jest zastosowanie leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego pacjenci powinni być poinformowani, aby szukać pomocy medycznej jeśli objawy choroby ulegają nasileniu w czasie stosowania produktu leczniczego Seretide.

W przypadku uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Seretide Dysk. Należy regularnie oceniać stan zdrowia pacjentów, u których zmniejszono dawkę produktu leczniczego Seretide Dysk. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Seretide Dysk (patrz punkt 4.2).

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Seretide Dysk u pacjentów chorych na astmę ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza. Przerwanie leczenia u pacjentów chorych na POChP może także powodować nasilenie objawów choroby i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wzięwnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, Seretide Dysk należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przebyłą lub czynną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi i innymi zakażeniami dróg oddechowych. Jeśli jest to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

##### Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Seretide Dysk może rzadko powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz niewielkie i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi, jeśli stosowany jest w dużych dawkach terapeutycznych. Seretide Dysk należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub z zaburzeniami rytmu serca i u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy.

### Hiperglikemia

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nagle nasilającymi się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Seretide Dysk, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

### Substancje pomocnicze

Dawka produktu leczniczego Seretide Dysk zawiera do 12,5 miligramu laktozy. U osób z nietolerancją laktozy taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów. Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

### Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz informacje na temat ogólnego działania kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży poniżej w podpunkcie *Dzieci i młodzież*). **Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego były również opisywane w przypadku stosowania dawek od 500 do 1000 mikrogramów flutykazonu propionianu. Sytuacje, w których może wystąpić ostry przełom nadnerczowy, związane są z takimi stanami, jak: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą to być: utrata łaknienia, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemia i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

Korzyści z leczenia flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne. U pacjentów, u których wcześniej stosowane leczenie steroidami doustnymi zamieniono na leczenie wziewne flutykazonu propionianem należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia objawów niewydolności kory nadnerczy przez dłuższy okres. Dlatego pacjentów należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności, a czynność kory nadnerczy należy regularnie monitorować. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano duże dawki steroidów. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych

i sytuacjach związanych ze stresem, i rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi może być konieczna konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A może również zwiększyć się ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne ogólne stosowanie ketokonazolu znamienne zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowego działania leku (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca). Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania salmeterolu z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle  $\geq 1000$  mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, ostry przełom nadnerczowy i spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, i dużo rzadziej, zespół objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność

psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję. Należy rozważyć skierowanie dziecka lub nastolatka do pediatry, specjalisty w zakresie chorób dróg oddechowych.

Zaleca się, aby w czasie długotrwałego leczenia wziewnym kortykosteroidem regularnie kontrolować wzrost u dzieci. **Dawkę kortykosteroidu wziewnego należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -adrenolityki) mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Stosowanie  $\beta_2$ -agonistów może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się w ostrych, ciężkich przypadkach astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych leków działających na receptory  $\beta$ -adrenergiczne może potencjalnie spowodować działanie addycyjne.

##### **Flutykazonu propionian**

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczowego, zależnego od cytochromu CYP3A4 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Brak informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A), spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, i inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

##### **Salmeterol**

###### *Silne inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu (1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowych podczas leczenia

salmeterolem (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem lub ketokonazolem oddzielnie (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia tętniczego krwi, częstości bicia serca, stężenia glukozy i stężenia potasu we krwi. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem nie powodowało wydłużenia okresu półtrwania salmeterolu ani nie zwiększyło kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, telitromycyny, rytonawiru).

#### Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 1,2-krotne zwiększenie AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Jednakże badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu salmeterolu lub flutykazonu propionianu na płodność.

#### Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują na brak wywoływania wad rozwojowych lub szkodliwego działania na płód/novorodka przez produkt Seretide Dysk.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Seretide Dysk u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

U kobiet w ciąży należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę flutykazonu propionianu zapewniającą odpowiednią kontrolę objawów astmy.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy salmeterol i flutykazonu propionian lub ich metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Badania wykazały, że salmeterol i flutykazonu propionian oraz ich metabolity przenikają do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Seretide Dysk, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia produktem Seretide Dysk.



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Seretide Dysk, proszek do inhalacji nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Seretide Dysk zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdego ze składników produktu leczniczego.

Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu leków.

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często <sup>1,3,5</sup>
	Zapalenie oskrzeli	Często <sup>1,3</sup>
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: skórne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła),	Rzadko
	objawy ze strony układu oddechowego (duszność)	Niezbyt często
	objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli),	Rzadko
	reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Często <sup>3</sup>
	Hiperglikemia	Niezbyt często <sup>4</sup>
Zaburzenia	Lęk	Niezbyt często

psychiczne	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)	Rzadko
	Depresja, agresja, (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często <sup>1</sup>
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko <sup>4</sup>
	Nieostre widzenie	Nieznana <sup>4</sup>
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Niezbyt często
	Choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często <sup>2,3</sup>
	Podrażnienie gardła	Często
	Chrypka, bezgłos	Często
	Zapalenie zatok	Często <sup>1,3</sup>
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często <sup>1,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często <sup>1,3</sup>
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

<sup>1</sup> Opisywane często w grupie placebo.

<sup>2</sup> Opisywane bardzo często w grupie placebo.

<sup>3</sup> Opisywane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP.

<sup>4</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>5</sup> Patrz punkt 5.1.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nagle nasilającymi się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Seretide Dysk, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza jamy ustnej i gardła, i rzadko kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną (lub) szczotkować zęby po zastosowaniu produktu. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Seretide Dysk.

### Dzieci i młodzież

Możliwe objawy ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci może również wystąpić lęk, zaburzenia snu i zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Seretide Dysk, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej:

Objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Seretide Dysk musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania  $\beta_2$ -agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie odpowiednią dawką steroidu. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie jonów potasowych w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

**Ostre:** Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga

intensywnego leczenia, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni. Może to być zweryfikowane przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

**Długotrwałe stosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu:**

Należy monitorować rezerwę nadnerczową i może być konieczne leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, należy kontynuować leczenie z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego w zalecanej dawce (patrz ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy w punkcie 4.4).

W przypadku zarówno ostrego, jak i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu, należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Seretide Dysk w dawce zapewniającej kontrolę objawów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznych.

Kod ATC: R 03 AK 06.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne:

Seretide Dysk zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obydwu substancji są podane poniżej.

#### Salmeterol:

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających  $\beta_2$ -agonistów.

#### Flutykazonu propionian:

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Seretide - badania kliniczne w astmie oskrzelowej

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby – ang. Gaining Optimal Asthma Control), przeprowadzono u 3416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Seretide Dysk z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (propionianem flutykazonu) oraz odpowiedź na pytanie, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Leczenie prowadzono według zasady zwiększania dawek leków (ang. stepped-up), co 12 tygodni aż do osiągnięcia *pełnej kontroli*\*\* (ang. total control) lub osiągnięcia największej dopuszczalnej dawki leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę astmy uzyskano u większej liczby pacjentów

stosujących Seretide Dysk w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Seretide Dysk *dobra kontrola\** astmy została osiągnięta szybciej niż w przypadku stosowania wziewnego kortykosteroidu w monoterapii. Czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia *dobrze kontrolowanej astmy* u 50% pacjentów wynosił 16 dni w przypadku produktu leczniczego Seretide Dysk w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów chorych na astmę nie stosujących steroidów czas do uzyskania tygodnia *dobrej kontroli astmy* wynosił 16 dni w przypadku leczenia produktem leczniczym Seretide Dysk w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

<b>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę (*WC - Well Controlled) lub pełną kontrolę** (TC - Totally Controlled) astmy w ciągu 12 miesięcy</b>				
<b>Rodzaj leczenia (przed włączeniem do badania)</b>	<b>Salmeterol + FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Bez WKS (tylko SABA)</b>	78%	50%	70%	40%
<b>Mała dawka WKS (≤500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)</b>	75%	44%	60%	28%
<b>Średnia dawka WKS (&gt;500-1000 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)</b>	62%	29%	47%	16%
<b>Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia</b>	71%	41%	59%	28%

WKS - wziewny kortykosteroid; SABA - krótko działający  $\beta_2$ -mimetyk; BDP - beklometazon; FP - flutykazonu propionian; \* dobra kontrola astmy (\*WC - Well Controlled): 2 lub mniej dni w tygodniu z objawami o wyniku większym niż 1 wg punktacji objawów (w punktacji objawów wynik 1 określa się jako „objawy występujące przez jeden krótki okres w ciągu dnia”), stosowanie SABA w ciągu 2 dni lub mniej i nie więcej niż 4 razy w tygodniu, 80% lub więcej wartości należytą porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostżeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

\*\* pełna kontrola astmy (\*\*TC - Totally Controlled): bez objawów, bez stosowania SABA, 80% lub więcej wartości należytą porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostżeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

Wyniki tego badania sugerują, że Seretide Dysk 50 mikrogramów + 100 mikrogramów stosowany dwa razy na dobę może być rozważany jako początkowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną, przewlekłą astmą, u których szybka kontrola astmy wydaje się istotna (patrz punkt 4.2).

W podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu dwóch równoległych grup z udziałem 318 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z astmą przewlekłą oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji produktu Seretide Dysk dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki produktu Seretide Dysk (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem  $\beta$ -agonisty (drżenia mięśniowe: 1 pacjent [1%] vs 0, kołatanie serca: 6 [3%] vs 1 [ $<1\%$ ], skurcze mięśni: 6 [3%] vs 1 [ $<1\%$ ]) oraz podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów (np. grzybica jamy ustnej: 6 [6%] vs 16 [8%], chrypka: 2 [2%] vs 4 [2%]) w stosunku do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Nieznaczne zwiększenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem  $\beta$ -agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli podwojenie dawki produktu Seretide Dysk jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami.

Badanie kliniczne Seretide w POChP

Badanie TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu produktu leczniczego Seretide Dysk w dawce 500 mikrogramów + 50 mikrogramów podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk, flutykazonu propionianu w dawce 500 mikrogramów 2 razy na dobę podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania byli włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią POChP (początkowa wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku poniżej 60% wartości należnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków oraz przewlekle podawanych glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania produktu Seretide Dysk w porównaniu do placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50 + 500 N = 1533</b>
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard względny w porównaniu z placebo (Przedział ufności) wartość p	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 <sup>1</sup>
Hazard względny Seretide 50 + 500 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem (Przedział ufności) wartość p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. wartość p skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia papierosów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Seretide zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie, określonej na poziomie  $p \leq 0,05$ .

Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z powodu POChP, wynosił 6% w grupie otrzymującej placebo, 6,1% w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9% w grupie otrzymującej flutykazonu propionian oraz 4,7% w grupie otrzymującej Seretide.

Seretide istotnie zmniejszał liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej Seretide 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie otrzymującej placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% (95% przedział ufności (PU): 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, o 12% w porównaniu do salmeterolu (95% PU: 5% do 19%,  $p = 0,002$ ) i o 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% PU: 1% do 16%,  $p = 0,024$ ). Podobnie salmeterol zmniejszał istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% PU: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znacząco zmniejszał częstość zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie

w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem Seretide wynosiła -3,1 jednostek (95% PU: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostek ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do salmeterolu oraz -1,2 jednostki ( $p = 0,017$ ) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako zdarzenie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu 18,3% oraz w przypadku Seretide 19,6%. Hazard względny dla produktu leczniczego Seretide wynosił 1,64 95% PU: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$  w porównaniu do placebo). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii, które zostały zakwalifikowane jako spowodowane przez zapalenie płuc, jest następująca w poszczególnych grupach: placebo – 7, salmeterol – 9, flutykazonu propionian – 13, Seretide – 8. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% w przypadku placebo, 5,1% w przypadku salmeterolu, 5,4% w przypadku flutykazonu propionianu i 6,3% w przypadku produktu leczniczego Seretide; hazard względny w przypadku produktu leczniczego Seretide w porównaniu do placebo 1,22, 95% PU: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

Badania kliniczne kontrolowane placebo, trwające 6 i 12 miesięcy, wykazały, że regularne stosowanie produktu leczniczego Seretide 500 mikrogramów + 50 mikrogramów poprawiło czynność płuc, zmniejszyło uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

Badania SCO40043 i SCO100250 były randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi, następującymi po sobie badaniami w układzie grup równoległych, porównującymi wpływ Seretide w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę (dawka niezarejestrowana w leczeniu POChP na terenie Unii Europejskiej) i salmeterolu w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę na liczbę umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku u pacjentów chorych na POChP z  $FEV_1 < 50\%$  należnego i zaostrzeniami w wywiadzie. Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia były definiowane jako pogorszenie objawów choroby, wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami lub hospitalizacji.

Badania rozpoczynały się od 4. tygodniowej fazy *run-in*, podczas której wszyscy badani otrzymali niezaślepienie leczenie z wykorzystaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów w celu wystandaryzowania terapii POChP i ustabilizowania choroby przed randomizacją do fazy zaślepionej badania, trwającej 52 tygodnie. Badanych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów (całkowita populacja ITT  $n = 776$ ) lub salmeterolem (całkowita populacja ITT  $n = 778$ ). Przed fazą *run-in* pacjenci odstawili inne, dotychczas stosowane leki, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Jednoczesne stosowanie wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela ( $\beta_2$ -agonistów lub leków przeciwocholinergicznym), produktów złożonych zawierających ipratropium i salbutamol, doustnych  $\beta_2$ -agonistów i leków zawierających teofilinę w czasie trwania badania było zabronione. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w celu leczenia zaostrzeń POChP według ściśle określonych zaleceń. Pacjenci stosowali salbutamol jako lek na żądanie podczas całego badania.

Wyniki obydwu badań wykazały, że leczenie produktem Seretide w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów związane było ze znacząco mniejszą liczbą umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu roku, w porównaniu do leczenia salmeterolem (SCO40043: odpowiednio 1,06 i 1,53/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 to 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: odpowiednio 1,10 and 1,59/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 to 0,83,  $p < 0,001$ ). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia, liczba zaostrzeń w ciągu roku, wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami, poranne  $FEV_1$  przed podaniem leków) istotnie przemawiały na korzyść leczenia produktem Seretide w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów w porównaniu do salmeterolu. Profil działań

niepożądanych był podobny z wyjątkiem większej częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz miejscowych, znanych objawów niepożądanych (kandydoza i dysfonia) w grupie leczonej produktem Seretide w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do grupy leczonej salmeterolem. Zdarzenia związane z zakażeniami dolnych dróg oddechowych były stwierdzane w przypadku 55 (7%) pacjentów leczonych Seretide w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę i w przypadku 25 (3%) pacjentów leczonych salmeterolem. Zwiększona częstość zgłaszania zakażeń dolnych dróg oddechowych w przypadku leczenia produktem Seretide w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wydaje się być porównywalna do częstości zgłaszanej w przypadku leczenia produktem Seretide w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

## **Astma**

### **Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (ang. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)**

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (SMART) było 28-tygodniowym badaniem przeprowadzonym w USA, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w porównaniu do placebo dodawanego do typowego leczenia u osób dorosłych i młodzieży. Chociaż nie było znaczących różnic w pierwszorzędowym punkcie końcowym łącznej liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym, to badanie wykazało znaczące zwiększenie liczby zgonów z powodu astmy u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów na 13 176 pacjentów leczonych salmeterolem w porównaniu do 3 zgonów z 13 179 pacjentów otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania kortykosteroidów wziewnych, a jedynie 47% pacjentów zgłaszało stosowanie wziewnych kortykosteroidów przed badaniem.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z flutykazonu propionianem w monoterapii w astmie**

W dwóch wieloośrodkowych badaniach trwających 26 tygodni przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania salmeterolu w połączeniu z flutykazonu propionianem z flutykazonu propionianem w monoterapii, w pierwszym z nich u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTRI), a w drugim u dzieci w wieku 4 do 11 lat (badanie VESTRI). Do obu badań włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą astmą, których w przeszłości hospitalizowano z powodu astmy lub u których występowały zaostrzenia astmy w poprzednim roku. Podstawowym celem każdego badania było ustalenie, czy dodanie długo działającego beta-adrenolityka (LABA) do WKS (leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem (salmeterol-FP)) było nie gorsze niż stosowanie samego wziewnego kortykosteroidu (FP) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z astmą (hospitalizacja związana z astmą, intubacja i zgon). Drugim celem tych badań dotyczących skuteczności była ocena, czy leczenie wziewnym kortykosteroidem z długo działającym beta-adrenolitykiem (salmeterol-FP) było lepsze od leczenia samym wziewnym kortykosteroidem (FP) w odniesieniu do ciężkiego zaostrzenia astmy (definiowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub wizyty w ambulatoryjnym oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów ogólnoustrojowych).

W sumie 11 679 i 6 208 pacjentów zostało losowo przydzielonych i otrzymało leczenie odpowiednio w badaniach AUSTRI i VESTRI. W obu badaniach osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – potwierdzono, że stosowanie salmeterol-FP było nie gorsze niż stosowanie FP („non-inferiority”) (patrz tabela poniżej).

Ciężkie działania niepożądane związane z astmą w 26-tygodniowych badaniach AUSTRI i VESTRI



	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Złożony punkt końcowy (związane z astmą hospitalizacja, intubacja dotchawicza,-lub zgon)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95% przedział ufności)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z astmą	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

<sup>a</sup> jeśli uzyskany 95% przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,0, to „non-inferiority” zostało potwierdzone.

<sup>b</sup> jeśli uzyskany 95% przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,675, to „non-inferiority” zostało potwierdzone.

W obu badaniach osiągnięto drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności - skrócenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy w odniesieniu do stosowania salmeterolu w połączeniu z flutykazonu propionianem w porównaniu do stosowania flutykazonu propionianu w monoterapii. Jednak tylko w badaniu AUSTRI był on istotny statystycznie:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Liczba pacjentów z zaostrzeniem astmy	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95% przedział ufności)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

### Dzieci i młodzież

W badaniu SAM101667, u 158 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z objawami astmy, zastosowanie salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem jest równie skuteczne w zakresie kontroli objawów i czynności płuc jak podwojenie dawki propionianu flutykazonu. Badanie to nie miało na celu zbadania ich wpływu na częstość występowania zaostrzeń.

W randomizowanym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 lat do 11 lat [n = 428], salmeterol z flutykazonu propionianem w inhalatorze Dysk (DISKUS) (50 mikrogramów + 100 mikrogramów, jedna inhalacja dwa razy na dobę) porównywano z salmeterolem w skojarzeniu z flutykazonu propionianem (25 mikrogramów + 50 mikrogramów w inhalatorze aerozolowym (MDI), dwie inhalacje dwa razy na dobę) w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej w średniej szczytowego przepływu wydechowego mierzonego rano w ciągu 1 do 12 tygodni wyniosła 37,7 l/min w grupie DISKUS i 38,6 l/min w grupie MDI. W obu grupach zaobserwowano również poprawę w zakresie konieczności stosowania leku doraźnego oraz liczby dni i nocy wolnych od objawów.

### Produkty lecznicze zawierające flutykazonu propionian w leczeniu astmy w czasie ciąży

Obserwacyjne, epidemiologiczne, retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej z Wielkiej Brytanii zostało przeprowadzone w celu oceny ryzyka wystąpienia dużych wrodzonych wad rozwojowych (*ang. major congenital malformations* (MCMs)) po wziewnej ekspozycji na FP w monoterapii lub salmeterol-FP w pierwszym trymestrze w porównaniu do wziewnych kortykosteroidów niezawierających flutykazonu propionianu. W badaniu tym nie stosowano porównania do placebo.

W kohorcie astmy 5 362 ciąż narażonych na wziewne kortykosteroidy w pierwszym trymestrze - zdiagnozowano 131 MCMs; 1 612 (30%) było narażone na FP lub salmeterol-FP, z których u 42 zdiagnozowano MCMs. Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowania MCMs przez 1 rok wynosił 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) dla kobiet z astmą umiarkowaną narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) dla kobiet z ciężką astmą narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP. Nie stwierdzono różnic w ryzyku MCMs po narażeniu w pierwszym trymestrze na FP w monoterapii w porównaniu do salmeterolu-FP. Bezwzględne ryzyko MCM dla całego przekroju ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 ciąż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15 840 ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia jak w astmie, w General Practice Research Database (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne mogą być rozpatrywane na podstawie przesłedzenia właściwości farmakokinetycznych obu substancji oddzielnie.

### Salmeterol:

Salmeterol działa miejscowo w płucach i dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Z powodu technicznych trudności w oznaczeniu stężenia salmeterolu w osoczu, wynikających z bardzo małych stężeń leku (około 200 pikogramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

### Flutykazonu propionian:

Całkowita biodostępność flutykazonu propionianu po jednorazowym podaniu wziewnym u zdrowych osób wynosi około 5 do 11% dawki nominalnej, w zależności od typu użytego inhalatora.

U pacjentów z astmą lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki jest połykana i dostaje się do przewodu pokarmowego, ale ekspozycja ogólnoustrojowa jest minimalna (<1%) wskutek słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określane przez duży klirens osoczowy (1150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okres półtrwania około 8 godzin.

Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego; reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity znaleziono również w kale.

Klirens nerkowy flutykazonu jest pomijalny. Mniej niż 5% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Większa część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmienionego leku.

#### *Dzieci i młodzież*

W analizie farmakokinetyki w populacji wykorzystującej dane z 9 kontrolowanych badań klinicznych, w których stosowano różne urządzenia (Dysk, inhalator aerozolowy), obejmujących 350 pacjentów z astmą w wieku od 4 do 77 lat (174 pacjentów w wieku od 4 do 11 lat) obserwowano większe narażenie ogólnoustrojowe na flutykazonu propionian po leczeniu produktem leczniczym Seretide Dysk 50 + 100 niż po leczeniu produktem leczniczym Flixotide Dysk 100.

Stosunek średniej geometrycznej [90% CI] dla salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem (Dysk) w porównaniu z flutykazonu propionianem (Dysk); z uwzględnieniem podziału na populacje (populacja dzieci oraz populacja młodzieży i dorosłych).

<b>Leczenie</b>	<b>Populacja</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>
Salmeterol z flutykazonu propionianem Dysk 50 + 100 w porównaniu z flutykazonu propionianem Dysk 100	Dzieci (od 4 do 11 lat)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol z flutykazonu propionianem Dysk 50 + 100 w porównaniu z flutykazonu propionianem Dysk 100	Młodzież i dorośli (≥12 lat)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Wynik trwającego 21 dni leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Seretide aerozol inhalacyjny 25 + 50 mikrogramów (2 inhalacje dwa razy na dobę, z komorą inhalacyjną lub bez komory inhalacyjnej) lub Seretide Dysk 50 + 100 mikrogramów (1 inhalacja dwa razy na dobę) był oceniany u 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z łagodną astmą. Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania produktu Seretide aerozol inhalacyjny, Seretide aerozol inhalacyjny z komorą inhalacyjną i Seretide Dysk (odpowiednio 126 pg·h/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg·h/ml [95% CI: 54, 200] i 110 pg·h/ml [95% CI: 55, 219]). Ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazonu propionian była podobna w przypadku stosowania produktu Seretide aerozol inhalacyjny z komorą inhalacyjną (107 pg·h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) i Seretide Dysk (138 pg·h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), ale była mniejsza w przypadku stosowania produktu Seretide aerozol inhalacyjny (24 pg·h/ml [95% CI: 9,6, 60,2]).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach i oparte są na działaniu farmakologicznym salmeterolu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie.

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach, glikokortykosteroidy powodowały powstawanie wad rozwojowych (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Jednakże nie wydaje się, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących zalecane dawki produktu leczniczego. Badania na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu ksynafonianu wykazywały toksyczny wpływ na zarodek i płód tylko po ekspozycji na duże dawki. W następstwie jednoczesnego podawania salmeterolu ksynafonianu i flutykazonu propionianu, u szczurów stwierdzono przemieszczenie tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości. Zarówno salmeterolu ksynafonian, jak i flutykazonu propionian nie wykazywały toksyczności genetycznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

60 dawek proszku umieszczonego w wielowarstwowej folii w fioletowym plastikowym pojemniku (aparat do inhalacji Dysk) zaopatrzonym w ustnik i licznik dawek, w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Aparat do inhalacji Dysk uwalnia proszek, który jest wdychany do płuc.

Aparat do inhalacji Dysk zaopatrzony jest w ustnik i licznik dawek.

Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania – patrz Ulotka dla pacjenta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
D24 YK11  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Seretide Dysk 100, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji  
Pozwolenie nr 8324

Seretide Dysk 250, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji  
Pozwolenie nr 8325

Seretide Dysk 500, (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji  
Pozwolenie nr 8326

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06-10-2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09-09-2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**