

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις  
Seretide Diskus 50/250 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις  
Seretide Diskus 50/500 μικρογραμμάρια/δόση κόνεως για εισπνοή σε δόσεις.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εφάπαξ δόση Seretide παρέχει:

50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 100, 250 ή 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### Άσθμα

Το Seretide ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του βρογχικού άσθματος, όπου η χρήση συνδυασμού ( $\beta_2$  διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς) είναι κατάλληλη.

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και κατ'επίκληση χρήση εισπνεόμενων  $\beta_2$  διεγερτών βραχείας δράσης
- ή
- σε ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και  $\beta_2$  διεγέρτες μακράς δράσης.

Το Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια δεν είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα.

##### Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Το Seretide ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ με  $FEV_1 < 60\%$  της αναμενόμενης φυσιολογικής τιμής (προ βρογχοδιαστολής) και ιστορικό επανειλημμένων παροξυσμών που έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά την τακτική βρογχοδιασταλτική θεραπεία.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Seretide Diskus είναι κατάλληλο μόνο για χρήση σε εισπνοές.

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι, ότι το Seretide Diskus θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινά για μέγιστο όφελος, ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά από τον ιατρό, έτσι ώστε η δόση του Seretide που λαμβάνουν να παραμένει η καλύτερη δυνατή, και να αλλάζει μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. **Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε να χορηγείται η μικρότερη δόση που επιτυγχάνει έλεγχο των συμπτωμάτων. Όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη μικρότερη περιεκτικότητα του συνδυασμού χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, τότε το επόμενο βήμα μπορεί να περιλαμβάνει τη δοκιμή μόνου του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.** Εναλλακτικά, οι ασθενείς που χρειάζονται ένα β-2-διεγέρτη μακράς δράσης, μπορούν να ρυθμιστούν με Seretide μία φορά την ημέρα αν κατά τη γνώμη του γιατρού είναι αρκετή για να διατηρήσει τον έλεγχο της νόσου. Στην περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ιστορικό νυχτερινών συμπτωμάτων, η δόση πρέπει να χορηγείται το βράδυ, ενώ αν ο ασθενής έχει ιστορικό κυρίως ημερήσιων συμπτωμάτων, η δόση πρέπει να χορηγείται το πρωί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την περιεκτικότητα του Seretide που περιέχει την κατάλληλη δόση προπιονικής φλουτικαζόνης που αντιστοιχεί στη βαρύτητα της νόσου τους. Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε ασθενείς με άσθμα η προπιονική φλουτικαζόνη είναι εξ ίσου αποτελεσματική με τα άλλα εισπνεόμενα στεροειδή στη μισή περίπου ημερήσια δόση σε μικρογραμμάρια. Για παράδειγμα 100mcg προπιονικής φλουτικαζόνης είναι περίπου ισοδύναμα με 200mcg διπροπιονικής μπεκλομεθαζόνης (που περιέχει CFC) ή βουδεσονίδης. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειάζεται δοσολογικό σχήμα πέρα από το συνιστώμενο, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις βήτα-αγωνιστή και/ή κορτικοστεροειδούς.

#### Συνιστώμενες Δόσεις:

##### Άσθμα

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω:

Μία εισπνοή 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης και 100 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης, δύο φορές την ημέρα

ή

Μία εισπνοή 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης και 250 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης δύο φορές την ημέρα

ή

Μία εισπνοή 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης και 500 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης δύο φορές την ημέρα.

Σε ενήλικες ή έφηβους με μέτριο επίμονο άσθμα (οριζόμενο ως εμφάνιση καθημερινών συμπτωμάτων, καθημερινή χρήση κατ' επίκληση θεραπείας και μέτρια έως σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών), για τους οποίους η επίτευξη γρήγορου ελέγχου του άσθματος θεωρείται ουσιώδης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο δοκιμαστικής χορήγησης για μικρό διάστημα, Seretide ως αρχική θεραπεία συντήρησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις η συνιστώμενη αρχική δόση είναι μία εισπνοή 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης και 100 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτικαζόνης δύο φορές την ημέρα. Μόλις επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος, η αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο οι ασθενείς να περάσουν σε μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια μείωσης της θεραπείας είναι σημαντική.

Δεν έχει δειχθεί σαφές όφελος έναντι της χορήγησης μόνο εισπνεόμενης προπιονικής φλουτικαζόνης ως αρχική θεραπεία συντήρησης όταν λείπουν ένα ή δύο από τα κριτήρια βαρύτητας. Γενικά τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή παραμένουν η πρώτη γραμμή θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς. Το Seretide δεν προορίζεται για αρχική θεραπεία συντήρησης στο ήπιο άσθμα. Το Seretide 50/100 μικρογραμμάρια δεν είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα. Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, συνιστάται να επιβεβαιώνεται η κατάλληλη δοσολογία εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς πριν χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε σταθερός συνδυασμός

Παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω:

Μία εισπνοή 50 μικρογραμμαρίων σαλμετερόλης και 100 μικρογραμμαρίων προπιονικής φλουטיκαζόνης δύο φορές την ημέρα.

Η μέγιστη εγκεκριμένη δόση της προπιονικής φλουטיκαζόνης που παρέχεται με το Seretide Diskus σε παιδιά είναι 100mcg δύο φορές την ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Seretide Diskus σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών.

### **ΧΑΠ**

Ενήλικες:

Μία εισπνοή 50 μικρογραμμαρίων σαλμετερόλης και 500 μικρογραμμαρίων προπιονικής φλουטיκαζόνης δύο φορές την ημέρα.

### **Ειδικές ομάδες ασθενών:**

Δεν υπάρχει ανάγκη ρύθμισης της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Seretide Diskus σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Χρήση του Diskus:

Η συσκευή ανοίγει και “όπλιζεται” ολισθαίνοντας το μοχλό. Μετά τοποθετείται το επιστόμιο στο στόμα και τα χείλη κλείνουν γύρω από αυτό. Τότε η δόση μπορεί να εισπνευστεί και η συσκευή κλείνει.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Seretide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία (αλλεργία) σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του ή τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η αντιμετώπιση του άσθματος, θα πρέπει κανονικά να γίνεται βάσει μίας σταδιακής θεραπευτικής προσέγγισης και η ανταπόκριση του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται κλινικά και με δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Το Seretide Diskus δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τα οξεία συμπτώματα του άσθματος, όπου απαιτείται ένα ταχείας και βραχείας διάρκειας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται, να έχουν πάντα μαζί τους, το φάρμακο που χρησιμοποιούν για να τους ανακουφίζει άμεσα από μία οξεία κρίση άσθματος.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αρχίζουν θεραπεία με Seretide κατά τη διάρκεια ενός παροξυσμού, ή αν παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση, ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Seretide μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές, σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και παροξυσμοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να συνεχίζουν τη θεραπεία αλλά και να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα ασθματικά συμπτώματα παραμένουν μη ελεγχόμενα, ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Seretide.

Η αυξανόμενη ανάγκη βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης, για την ανακούφιση από τα συμπτώματα, υποδεικνύει επιδείνωση του ελέγχου και οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται από γιατρό.

Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να εξετασθεί άμεσα από ιατρό. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών. Εάν η λαμβανόμενη δοσολογία του Seretide δεν παρέχει επαρκή έλεγχο του άσθματος, ο ασθενής θα πρέπει να επανεξετάζεται από τον ιατρό. Σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Όταν ελεγχθούν τα ασθματικά συμπτώματα, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δόσης του Seretide. Κατά τη διάρκεια της μείωσης της δόσης είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση των ασθενών. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Seretide (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης επιπρόσθετης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Η θεραπεία με Seretide δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα σε ασθενείς με άσθμα λόγω του κινδύνου παροξυσμού. Η θεραπεία θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά κάτω από ιατρική επίβλεψη. Σε ασθενείς με ΧΑΠ η διακοπή της θεραπείας είναι επίσης δυνατόν να σχετίζεται με συμπτωματική απορύθμιση της νόσου και πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη γιατρού.

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το Seretide θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση.

Σπάνια, το Seretide μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες π.χ υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, εκτακτοσυστολές και κολπική μαρμαρυγή, καθώς και ήπια παροδική μείωση του καλίου στον ορό, σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις. Επομένως το Seretide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοτοξίκωση, μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία, ή σε ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Όπως με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με αιφνίδια αύξηση του συριγμού μετά από τη χορήγηση της δόσης. Το Seretide Diskus θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς και αν χρειασθεί να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία.

Το Seretide Diskus περιέχει λακτόζη μέχρι και 12,5 χιλιοστόγραμμα ανά δόση. Αυτή η ποσότητα, φυσιολογικά, δεν προκαλεί προβλήματα σε ανθρώπους που δεν ανέχονται τη λακτόζη.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν οι ασθενείς μεταφέρονται σε θεραπεία με Seretide, ιδιαίτερα αν υπάρχει οποιοσδήποτε λόγος να υποτεθεί ότι η λειτουργία των επινεφριδίων είναι ανεπαρκής λόγω προηγούμενης συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Μπορεί να συμβούν συστηματικές επιδράσεις με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα αν λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις για μεγάλα διαστήματα. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν από ότι με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης των παιδιών και των εφήβων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα. **Επομένως είναι σημαντικό ο ασθενής να παρακολουθείται τακτικά και η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να μειώνεται στη μικρότερη δόση που διατηρεί τον έλεγχο του άσθματος.**

Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών που λαμβάνουν μακρόχρονη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά και έφηβοι < 16 ετών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης (τυπικά  $\geq 1000\text{mcg}/\text{ημέρα}$ ) μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Πολύ σπάνια περιστατικά επινεφριδιακής καταστολής και οξείας επινεφριδιακής κρίσης έχουν επίσης περιγραφεί με δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης μεταξύ 500 και λιγότερο από 1000mcg. Καταστάσεις που μπορεί δυνητικά να πυροδοτήσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε απότομη μείωση της δοσολογίας. Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι γενικά ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή κατά τις περιόδους καταπόνησης (stress) ή προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων.

Τα οφέλη της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για κορτικοστεροειδή από το στόμα, ωστόσο ασθενείς που αλλάζουν από κορτικοστεροειδή από του στόματος, μπορεί να κινδυνεύουν από ανεπάρκεια των επινεφριδίων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν χρειάστηκαν υψηλές δόσεις επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή, μπορεί επίσης να βρίσκονται σε κίνδυνο. Η πιθανότητα υπολειπόμενης έκπτωσης της επινεφριδιακής λειτουργίας, θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπ' όψη σε επείγουσες και προγραμματισμένες καταστάσεις οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν καταπόνηση (stress) και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Ο βαθμός της επινεφριδιακής ανεπάρκειας μπορεί να απαιτεί συμβουλή από ειδικό, πριν από προγραμματισμένες επεμβάσεις.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργειών από τα κορτικοστεροειδή. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συνδυάζεται η προπιονική φλουτικαζόνη με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπήρξε αυξημένη αναφορά λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού (ιδιαίτερα πνευμονίας και βρογχίτιδας) στη μελέτη TORCH, σε ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν Seretide, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Στην TORCH οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, οι ασθενείς με μικρότερο δείκτη μάζας σώματος ( $<25\text{kg}/\text{m}^2$ ) και οι ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο ( $\text{FEV} < 30\%$  της αναμενόμενης τιμής) ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας, ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Οι γιατροί πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας και άλλων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε ασθενείς με ΧΑΠ επειδή τα κλινικά χαρακτηριστικά τέτοιων λοιμώξεων και παροξυσμών συχνά αλληλεπικαλύπτονται. Εάν ένας ασθενής με σοβαρή ΧΑΠ παρουσιάσει πνευμονία, η θεραπεία με Seretide θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.

Στοιχεία από μία μεγάλη κλινική μελέτη (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) κατέδειξαν ότι οι Αφροαμερικανοί ασθενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επεισοδίων ή θανάτων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό, όταν χρησιμοποιούσαν σαλμετερόλη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε φαρμακογενετικούς ή άλλους παράγοντες. Επομένως, οι μαύροι ασθενείς που κατάγονται από την Αφρική ή την Καραϊβική, θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπεία αλλά και να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα ασθματικά συμπτώματα παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται ενώ λαμβάνουν το Seretide.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση μη εκλεκτικών και εκλεκτικών βήτα-αναστολέων, εκτός αν άλλοι λόγοι επιβάλλουν τη χρήση τους.

Η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που περιέχουν άλλους βήτα αδρενεργικούς διεγέρτες, μπορεί να έχει δυνητικά αθροιστική δράση.

Κάτω από κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνοών προπιονικής φλουטיκαζόνης επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την προπιονική φλουטיκαζόνη είναι απίθανο να εμφανισθούν.

Σε μία μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορρινική προπιονική φλουטיκαζόνη, η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) σε δόση 100mg δύο φορές την ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουטיκαζόνης στο πλάσμα αρκετές εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Πληροφορίες σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση για την εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη δεν υπάρχουν, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση στα επίπεδα της προπιονικής φλουτικζόνης στο πλάσμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακής καταστολής. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου παρενεργειών από τα συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Σε μία μικρή μελέτη σε υγιείς εθελοντές, ο ελαφρά λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση σε προπιονική φλουטיκαζόνη μετά από μία εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης. Η συγχρήγηση με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη, αναμένεται επίσης να αυξήσει την συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτικαζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται προσοχή και εάν είναι δυνατόν να αποφεύγεται η μακροχρόνια θεραπεία με τέτοια φάρμακα.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη χρήση της σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουτικαζόνης κατά την κύηση και τη γαλουχία στον άνθρωπο, ώστε να αξιολογηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις. Σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στο έμβρυο, μετά από χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών διεγερτών και γλυκοκορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση του Seretide σε εγκύους θα πρέπει να αποφασίζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Για τη θεραπεία εγκύων γυναικών θα πρέπει να χορηγείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση προπιονικής φλουτικαζόνης που απαιτείται για να διατηρηθεί επαρκής έλεγχος του άσθματος.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για το μητρικό γάλα. Η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουτικαζόνη απεκκρίνονται και τα δύο στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Η χορήγηση του Seretide σε θηλάζουσες γυναίκες θα πρέπει να αποφασίζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε πιθανό κίνδυνο για το παιδί.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Επειδή το Seretide περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουτικαζόνη, μπορεί να αναμένεται, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζεται με το κάθε συστατικό. Δεν υπάρχει επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη σαλμετερόλη/προπιονική φλουτικαζόνη δίδονται παρακάτω αναφερόμενες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  και  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  και  $< 1/100$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι πολύ συχνές, συχνές και οι όχι συχνές

ανεπιθύμητες ενέργειες υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο δεν λήφθηκε υπόψη. Οι πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Μολύνσεις και λοιμώξεις	Μονιλίαση στο στόμα και το φάρυγγα	Συχνές
	Πνευμονία	*#Συχνές
	Βρογχίτιδα	*#Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: με τις ακόλουθες εκδηλώσεις	Όχι συχνές  Πολύ σπάνιες
	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας  Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα), Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος), Αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ	
Ενδοκρινικές διαταραχές	Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, Επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα.	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	#Συχνές
	Υπεργλυκαιμία	Πολύ σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, διαταραχές του ύπνου και μεταβολές στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της υπερδραστικότητας και της ευερεθιστότητας (κυρίως σε παιδιά)	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	*Πολύ συχνές
	Τρόμος	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές
	Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένων της κολπικής μαρμαρυγής, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών)	Πολύ σπάνιες
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	Ρινοφαρυγγίτιδα	**#Πολύ συχνές
	Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα	Συχνές
	Βράγχος φωνής/δυσφωνία	Συχνές
	Παραρρινοκολπίτιδα	*#Συχνές
	Παράδοξος βρογχόσπασμος	Πολύ σπάνιες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	*#Συχνές
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών	Μυϊκές κράμπες	Συχνές
	Μετατραυματικά κατάγματα	*#Συχνές
	Αρθραλγία	Πολύ σπάνιες
	Μυαλγία	Πολύ σπάνιες

\*Αναφέρθηκαν συχνά με το εικονικό φάρμακο

\*\*Αναφέρθηκαν πολύ συχνά με το εικονικό φάρμακο.

#Αναφέρθηκαν στη διάρκεια 3 ετών σε μία μελέτη στη ΧΑΠ.

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των βήτα-2-αγωνιστών, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Λόγω του συστατικού προπιονική φλουטיκαζόνη σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εμφανισθεί βραχνάδα και μονιλίαση (άφθες) στο στόμα και το φάρυγγα. Η βραχνάδα και η συχνότητα εμφάνισης της μονιλίασης μπορεί να υποχωρήσουν με ξέπλυμα του στόματος με νερό, μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική μονιλίαση θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκητιασικά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Seretide Diskus.

Σε μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ αναφέρθηκε πνευμονία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης των παιδιών και εφήβων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για υπεργλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4)

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερδοσολογίας με το Seretide, από τις κλινικές δοκιμές, όμως παρακάτω δίδονται δεδομένα υπερδοσολογίας και από τα δύο φάρμακα:

Τα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με σαλμετερόλη είναι τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Τα προτιμητέα αντίδοτα είναι καρδιοεκλεκτικοί αναστολείς των βήτα-υποδοχέων, οι οποίοι θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου. Σε περίπτωση που η θεραπεία με Seretide διακοπεί λόγω υπερδοσολογίας του β<sub>2</sub> αγωνιστή, του φαρμάκου, θα πρέπει να εξετασθεί η εξασφάλιση κατάλληλης θεραπείας υποκατάστασης με κορτικοστεροειδές. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανισθεί υποκαλιαιμία και θα πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου.

**Οξεία:** Οξεία εισπνοή προπιονικής φλουטיκαζόνης σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες, μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να γίνει καμία επείγουσα ενέργεια, επειδή η επινεφριδιακή λειτουργία θα επανέλθει σε μερικές ημέρες, όπως επιβεβαιώνεται από μετρήσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα.

**Χρόνια υπερδοσολογία με εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη: Βλέπε παράγραφο 4.4: κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής.** Μπορεί να απαιτείται ο έλεγχος της επινεφριδιακής επάρκειας. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας από τη προπιονική φλουטיκαζόνη, η θεραπεία με το



Seretide μπορεί να συνεχισθεί, σε κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αδρενεργικά και άλλα αντιασθματικά.

Κωδικός ATC R03AK06

#### Κλινικές μελέτες του Seretide σε άσθμα

Μία μελέτη διάρκειας 12 μηνών (Επιτυγχάνοντας τον βέλτιστοέλεγχο του άσθματος - Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), σε 3416 ενήλικες και εφήβους ασθενείς με επίμονο άσθμα, σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Seretide έναντι της μονοθεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (Προπιονική Φλουτικαζόνη) με σκοπό να διερευνήσει εάν οι στόχοι της αντιμετώπισης του άσθματος είναι εφικτοί. Η θεραπεία αυξανόταν σταδιακά κάθε 12 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί ο πλήρης έλεγχος<sup>\*\*</sup> ή μέχρι να χορηγηθεί η μεγαλύτερη δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Η μελέτη GOAL έδειξε ότι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν Seretide πέτυχαν έλεγχο του άσθματος συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και αυτός ο έλεγχος επιτεύχθηκε με χαμηλότερη δόση κορτικοστεροειδούς.

Ικανοποιητικός έλεγχος του άσθματος επιτεύχθηκε γρηγορότερα με το Seretide από ότι μόνο με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Ο χρόνος θεραπείας για την επίτευξη της πρώτης ατομικής καλά ελεγχόμενης εβδομάδας για το 50% των ασθενών ήταν 16 ημέρες για το Seretide συγκριτικά με 37 ημέρες για την ομάδα του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Στην υποομάδα των ασθματικών που δεν είχαν ξαναπάρει στεροειδή ο χρόνος για μία ατομική καλά ελεγχόμενη εβδομάδα ήταν 16 ημέρες με θεραπεία Seretide συγκριτικά με 23 ημέρες μετά από θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν:

Θεραπεία πριν τη μελέτη	Σαλμετερόλη/ Προπιονική Φλουτικαζόνη		Προπιονική Φλουτικαζόνη	
	ΕΕ	ΠΕ	ΕΕ	ΠΕ
Χωρίς εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (μόνο SABA)	78%	50%	70%	40%
Χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (≤500mcg BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	75%	44%	60%	28%
Μέτρια δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (>500-1000mcg BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	62%	29%	47%	16%
<b>Συνολικά αποτελέσματα για τις 3 ομάδες θεραπείας</b>	<b>71%</b>	<b>41%</b>	<b>59%</b>	<b>28%</b>

\*Επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα: περιστασιακά συμπτώματα ή χρήση β<sub>2</sub>-διεγερτών βραχείας δράσης (SABA) ή πνευμονική λειτουργία μικρότερη του 80% της προβλεπόμενης και επιπλέον χωρίς νυχτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.

\*\*Πλήρης έλεγχος του άσθματος: χωρίς συμπτώματα, χωρίς χρήση SABA, πνευμονική λειτουργία μεγαλύτερη ή ίση με το 80% της προβλεπόμενης, χωρίς νυχτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι σε ασθενείς με μέτριο επίμονο άσθμα για τους οποίους ο γρήγορος έλεγχος του άσθματος θεωρείται ουσιώδης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης Seretide 50/100 mcg δύο φορές την ημέρα, ως αρχική θεραπεία συντήρησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 318 ασθενείς με επιμέμον άσθμα, ηλικίας  $\geq 18$  ετών, αξιολόγησε την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της χορήγησης δύο εισπνοών δύο φορές την ημέρα (διπλάσια δόση) Seretide για δύο εβδομάδες. Η μελέτη έδειξε ότι ο διπλασιασμός των εισπνοών κάθε περιεκτικότητας του Seretide μέχρι και 14 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους β-αγωνιστές (τρόμος: 1 ασθενής [1%] έναντι 0, αίσθημα παλμών: 6 [3%] έναντι 1 [ $<1\%$ ], μυϊκές κράμπες: 6 [3%] έναντι 1 [ $<1\%$ ]), καθώς και μία παρόμοια αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (π.χ στοματική καντιντίαση, 6 [6%] έναντι 16 [8%], βράγχος φωνής, 2 [2%] έναντι 4 [2%]), συγκριτικά με τη χορήγηση μίας εισπνοής δύο φορές την ημέρα. Η μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους βήτα αγωνιστές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο γιατρός εξετάζει το ενδεχόμενο διπλασιασμού της δόσης του Seretide σε ενήλικες ασθενείς που χρειάζονται επιπρόσθετη βραχυχρόνια (μέχρι 14 ημέρες) θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

### **Κλινικές μελέτες του Seretide σε ΧΑΠ**

Η TORCH ήταν μία 3 ετής μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με Seretide Diskus 50/500mcg δύο φορές την ημέρα, σαλμετερόλη Diskus 50mcg δύο φορές την ημέρα, προπιονική φλουτικαζόνη (FP) Diskus 500mcg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο στην ολική θνησιμότητα (θνησιμότητα από κάθε αιτία) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ με  $FEV_1 < 60\%$  (προ βρογχοδιαστολής) της αναμενόμενης φυσιολογικής κατά την έναρξη της θεραπείας, τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά- τυφλή φαρμακευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της μελέτης επιτράπηκε στους ασθενείς η συνήθης θεραπεία για ΧΑΠ με την εξαίρεση άλλων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης και τη μακροχρόνια χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Η κατάσταση επιβίωσης στα 3 χρόνια υπολογίστηκε για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από το αν αποσύρθηκαν από την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μείωση της ολικής θνησιμότητας στα 3 χρόνια για το Seretide έναντι του εικονικού φαρμάκου.

	<b>Εικονικό φάρμακο N = 1524</b>	<b>Σαλμετερόλη 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50/500 N = 1533</b>
<b>Ολική θνησιμότητα στα 3 χρόνια</b>				
Αριθμός θανάτων (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Αναλογία κινδύνου vs Εικονικού φαρμάκου (CIs) τιμή 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>
Αναλογία κινδύνου Seretide 50/500 vs επιμέρους συστατικών (CIs) τιμή p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Μη στατιστικά σημαντική τιμή p μετά την προσαρμογή για 2 ενδιάμεσες αναλύσεις στην αρχική σύγκριση αποτελεσματικότητας, από μία ανάλυση σε βάθος χρόνου, κατανεμημένη ανάλογα με καπνιστική συνήθεια

Υπήρξε μία τάση για μεγαλύτερη επιβίωση των ατόμων που έλαβαν Seretide συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία περίοδο 3 ετών, ωστόσο αυτό δεν πέτυχε το στατιστικά σημαντικό επίπεδο  $p \leq 0,05$ .

Το ποσοστό ασθενών που πέθανε εντός 3 ετών λόγω σχετιζόμενων με τη ΧΑΠ αιτίων ήταν 6,0% για το εικονικό φάρμακο, 6,1% για τη σαλμετερόλη, 6,9% για την προπιονική φλουτικαζόνη και 4,7% για το Seretide.

Ο μέσος αριθμός των μέτριων έως σοβαρών παροξυσμών ανά έτος μειώθηκε σημαντικά με το Seretide συγκριτικά με τη θεραπεία σαλμετερόλης, προπιονικής φλουτικαζόνης και εικονικού φαρμάκου (μέσος ποσοστό στην ομάδα του Seretide 0,85 συγκριτικά με 0,97 στην ομάδα της σαλμετερόλης, 0,93 στην ομάδα της προπιονικής φλουτικαζόνης και 1,13 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Αυτό μεταφράζεται σε μείωση του ποσοστού μέτριων έως σοβαρών παροξυσμών κατά 25% (95% CI: 19% έως 31%,  $p<0,001$ ) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, 12% συγκριτικά με τη σαλμετερόλη (95% CI: 5% έως 19%,  $p=0,002$ ) και κατά 9% συγκριτικά με την προπιονική φλουτικαζόνη (95% CI: 1% έως 16%,  $p=0,024$ ). Η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουτικαζόνη μείωσαν σημαντικά τα ποσοστά παροξυσμών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά 15% (95% CI: 7% έως 22%;  $p<0,001$ ) και 18% (95% CI: 11% έως 24%;  $p<0,001$ ) αντίστοιχα.

Η ποιότητα ζωής ως προς την υγεία, όπως μετρήθηκε με το αναπνευστικό ερωτηματολόγιο St George (SGRQ) βελτιώθηκε από όλα τα φαρμακευτικά σχήματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μέση βελτίωση στα τρία χρόνια για το Seretide συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -3,1 μονάδες (95% CI: -4,1 έως -2,1;  $p<0,001$ ), συγκριτικά με τη σαλμετερόλη ήταν -2,2 μονάδες ( $p<0,001$ ) και συγκριτικά με την προπιονική φλουτικαζόνη ήταν -1,2 μονάδες ( $p=0,017$ ). Μία μείωση 4 μονάδων θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Η προβλεπόμενη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας στα 3 έτη που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 12,3% για το εικονικό φάρμακο, 13,3% για τη σαλμετερόλη, 18,3% για την προπιονική φλουτικαζόνη και 19,6% για το Seretide (Αναλογία κινδύνου για το Seretide vs εικονικού φαρμάκου: 1,64, 95% CI: 1,33 έως 2,01,  $p<0,001$ ). Δεν υπήρξε αύξηση των σχετιζόμενων με την πνευμονία θανάτων: οι θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας που θεωρήθηκαν ως κυρίως οφειλόμενοι σε πνευμονία ήταν 7 για το εικονικό φάρμακο, 9 για τη σαλμετερόλη, 13 για την προπιονική φλουτικαζόνη και 8 για το Seretide. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα καταγμάτων (5,1% εικονικό φάρμακο, 5,1% σαλμετερόλη, 5,4% προπιονική φλουτικαζόνη και 6,3% Seretide; Αναλογία κινδύνου για το Seretide vs εικονικού φαρμάκου: 1,22, 95% CI: 0,87 έως 1,72,  $p=0,248$ ).

Κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6 και 12 μηνών, έχουν δείξει ότι η τακτική χορήγηση Seretide 50/500 μικρογραμμάρια βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και μειώνει την δύσπνοια και την χρήση ανακουφιστικής θεραπείας.

### **Μελέτη SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)**

Η SMART ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη παράλληλων ομάδων στις ΗΠΑ, διάρκειας 28-εβδομάδων, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 13.176 ασθενείς σε σαλμετερόλη (50μg δύο φορές την ημέρα) και 13.179 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της συνήθους αντιασθματικής αγωγής που ελάμβαναν. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας  $\geq 12$  ετών με άσθμα, οι οποίοι ελάμβαναν κατά τη δεδομένη χρονική στιγμή αντιασθματική θεραπεία (εκτός από  $\beta_2$  διεγέρτες μακράς δράσης). Η αρχική χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά την ένταξη στη μελέτη καταγράφηκε, δεν ήταν όμως απαραίτητη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το πρωτεύον τελικό σημείο στη SMART ήταν ο συνδυασμένος αριθμός θανάτων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό και απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό.

Κύρια ευρήματα από τη SMART: πρωτεύον τελικό σημείο

Ομάδα ασθενών	Αριθμός επεισοδίων πρωτεύοντος τελικού σημείου /αριθμός ασθενών		Σχετικός κίνδυνος (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)
	σαλμετερόλη	εικονικό	

		φάρμακο	
Σύνολο ασθενών	50/13.,176	36/13.,179	1,40 (0,91, 2,14)
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	23/6.,127	19/6.,138	1,21 (0,66, 2,23)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	27/7.,049	17/7.,041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Αφροαμερικανοί ασθενείς</b>	<b>20/2.,366</b>	<b>5/2.,319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(Ο κίνδυνος που αναγράφεται με έντονα γράμματα είναι στατιστικά σημαντικός σε επίπεδο 95%.)

Κύρια ευρήματα από τη SMART ανάλογα με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη της μελέτης: δευτερεύοντα τελικά σημεία

	Αριθμός επεισοδίων δευτερεύοντος τελικού σημείου /αριθμός ασθενών		Σχετικός κίνδυνος (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)
	σαλμετερόλη	εικονικό φάρμακο	
<b>Θάνατοι σχετιζόμενοι με το αναπνευστικό</b>			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Συνδυασμένος αριθμός θανάτων ή απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων σχετιζόμενων με το άσθμα</b>			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Θάνατοι σχετιζόμενοι με το άσθμα</b>			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	9/7049	0/7041	*

(\* =δεν μπορούσε να υπολογισθεί επειδή δεν υπήρξαν επεισόδια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο κίνδυνος που αναγράφεται με έντονα γράμματα είναι στατιστικά σημαντικός σε επίπεδο 95%. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία στον ανωτέρω πίνακα έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα στο σύνολο του πληθυσμού). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία του συνδυασμένου αριθμού θανάτων από όλες τις αιτίες ή των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, των θανάτων από όλες τις αιτίες ή των εισαγωγών στο νοσοκομείο από όλες τις αιτίες δεν έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα στο σύνολο του πληθυσμού.

### Μηχανισμός δράσης

Το Seretide περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουτικαζόνη, οι οποίες έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Οι αντίστοιχοι μηχανισμοί δράσης και των δύο φαρμάκων παρατίθενται παρακάτω:

### Σαλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη είναι ένας εκλεκτικός παρατεταμένης δράσης (12 ώρες) βήτα-2-αδρενεργικός

διεγέρτης, που διαθέτει μία μακριά πλευρική άλσο, η οποία συνδέεται με το ειδικό τμήμα του υποδοχέα.

Η σαλμετερόλη προκαλεί μία μεγαλύτερης διάρκειας βρογχοδιαστολή η οποία διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες, συγκρινόμενη με τις συνιστώμενες δόσεις των συμβατικών βήτα-2 διεγερτών βραχείας διάρκειας δράσης.

#### Προπιονική φλουטיκαζόνη:

Η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγούμενη σε εισπνοές στις συνιστώμενες δόσεις, έχει γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την μείωση των συμπτωμάτων και των εξάρσεων του άσθματος, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

Όταν η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγηθούν σε συνδυασμό δι' εισπνοής, η φαρμακοκινητική του κάθε συστατικού ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε όταν τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν ξεχωριστά. Συνεπώς για σκοπούς φαρμακοκινητικών κάθε συστατικό μπορεί να εξετασθεί ξεχωριστά.

#### Σαλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη δρα τοπικά στους πνεύμονες και επομένως οι στάθμες της στο πλάσμα δεν είναι ενδεικτικές της θεραπευτικής της δράσης. Επί πλέον τα υπάρχοντα στοιχεία φαρμακοκινητικής της σαλμετερόλης είναι περιορισμένα λόγω τεχνικών δυσκολιών του προσδιορισμού της στο πλάσμα εξ αιτίας των χαμηλών συγκεντρώσεων της μετά από εισπνοές σε θεραπευτικές δόσεις είναι πολύ χαμηλές (περίπου 200 picogram/ml ή λιγότερο).

#### Προπιονική φλουטיκαζόνη:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εισπνεόμενης προπιονική φλουטיκαζόνη σε υγιή άτομα ποικίλει μεταξύ περίπου 10 – 30% της αναγραφόμενης δόσης ανάλογα με τη συσκευή εισπνοών που χρησιμοποιείται. Σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ έχει παρατηρηθεί μικρότερος βαθμός συστηματικής έκθεσης σε εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη.

Η συστηματική απορρόφηση λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω των πνευμόνων και είναι αρχικά ταχεία και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το υπόλοιπο της εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταπίνεται αλλά συνεισφέρει ελάχιστα στη συστηματική έκθεση λόγω χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και προ συστηματικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος μικρότερη από 1%. Υπάρχει γραμμική αύξηση στη συστηματική έκθεση με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης.

Η κατανομή της προπιονικής φλουטיκαζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κάθαρση πλάσματος (1150ml/min), μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300lt) και τελική ημιπερίοδο ζωής περίπου 8 ώρες.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 91%.

Η προπιονική φλουטיκαζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η κύρια οδός αποβολής είναι ο μεταβολισμός σε έναν αδρανή μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος από το ενζυμικό σύστημα CYP3A4 του κυττοχρώματος P450. Άλλοι μη ταυτοποιημένοι μεταβολίτες βρέθηκαν επίσης στα κόπρανα.

Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουטיκαζόνης είναι αμελητέα. Λιγότερο από 5% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως σαν μεταβολίτες. Το κύριο μέρος της δόσης εκκρίνεται με τα κόπρανα σαν μεταβολίτες και αμετάβλητο φάρμακο.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μόνα ζητήματα ασφάλειας για ανθρώπινη χρήση τα οποία απορρέουν από μελέτες σε ζώα με ξεχωριστή χορήγηση ζιναφοϊκής σαλμετερόλης και προπιονικής φλουτικαζόνης, ήταν επιδράσεις που συνδέονταν με μεγιστοποίηση των φαρμακολογικών δράσεων.

Σε μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα, τα γλυκοκορτικοστεροειδή απεδείχθη ότι προκαλούν διαμαρτίες της διάπλασης (υπερωϊοσχιστία, διαμαρτίες της σκελετικής διάπλασης). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των πειραμάτων στα ζώα δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον άνθρωπο, στις συνιστώμενες δόσεις. Σε μελέτες σε ζώα με ζιναφοϊκή σαλμετερόλη προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα μόνο σε υψηλά επίπεδα έκθεσης. Μετά από συγχορήγηση, ευρέθη αυξημένη συχνότητα μετατόπισης της ομφαλικής αρτηρίας και ατελής οστεοποίηση του ινιακού οστού, σε αρουραίους, σε δόσεις που σχετίζονταν με γνωστές διαμαρτίες της διάπλασης που προκαλούνται από τα γλυκοκορτικοστεροειδή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία περιέχει πρωτεΐνες γάλακτος).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η κόβις για εισπνοή περιέχεται σε blisters τα οποία κρατώνται σε μια διαμορφωμένη βάση επικαλυμμένη με PVC με ένα αφαιρούμενο έλασμα κάλυμμα. Η ταινία περιέχεται σε μία πλαστική συσκευή.

Οι πλαστικές συσκευές φέρονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν

- 1 x 28 δόσεις Diskus
- ή 1 x 60 δόσεις Diskus
- ή 2 x 60 δόσεις Diskus
- ή 3 x 60 δόσεις Diskus
- ή 10 x 60 δόσεις Diskus

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλων χειρισμών**

Το Diskus αποδεσμεύει μία σκόνη που εισπνέεται προς τους πνεύμονες.

Ένας δοσομετρητής στο Diskus δείχνει τον αριθμό των δόσεων που απέμειναν.

Για λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση, βλέπε το Φύλλο Οδηγιών για τον Ασθενή.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε  
Λεωφ. Κηφισίας 266  
152 32 Χαλάνδρι  
Τηλ. 210 6882100

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ**

10-3-1999

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**