

## 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

Η δόση που παρέχεται με κάθε εισπνοή (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) είναι 47 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 92, 231 ή 460 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτিকাζόνης. Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 50 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 100, 250 ή 500 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουτিকাζόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει έως 12,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις.

Συσκευή κατασκευασμένη από πλαστικό που περιέχει μία ταινία αλουμινίου με 28 ή 60 κυψέλες τοποθετημένες ανά τακτά διαστήματα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### Άσθμα

Το Seretide ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του βρογχικού άσθματος, όπου η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού (β<sub>2</sub> διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς) είναι κατάλληλη:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και κατ'επίκληση χρήση εισπνεόμενων β<sub>2</sub> διεγερτών βραχείας δράσης
- ή
- σε ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β<sub>2</sub> διεγέρτες μακράς δράσης.

Το Seretide Diskus 50 μικρογραμμάρια/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<sub>1</sub> < 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

### Δοσολογία

Οδός χορήγησης: Χρήση διά εισπνοής.

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 όπου επιτυγχάνεται αποτελεσματικός έλεγχος 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 μόνο του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.** Εναλλακτικά, οι ασθενείς που χρειάζονται ένα β<sub>2</sub> διεγέρτη μακράς δράσης, μπορούν να ρυθμιστούν με Seretide χορηγούμενο 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 νυκτερινών 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. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειάζεται δοσολογικό σχήμα πέρα από το συνιστώμενο, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β<sub>2</sub> αγωνιστή και/ή κορτικοστεροειδούς.

### Συνιστώμενες Δόσεις:

### Άσθμα

#### Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω:

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

ή

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

ή

Μία εισπνοή 50 μικρογραμμαρίων σαλμετερόλης και 500 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμαρίων σαλμετερόλης και 100 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμάρια/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.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

##### *Παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω:*

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

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

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

#### **ΧΑΠ**

Ενήλικες:

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

##### *Ειδικές ομάδες ασθενών:*

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

Χρήση του Diskus:

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

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

##### Επιδείνωση νόσου

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 εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό 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.

Οι αυξανόμενες απαιτήσεις για χρήση ανακουφιστικών φαρμάκων (βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης), ή η μειωμένη ανταπόκριση σε ανακουφιστικά φάρμακα, υποδεικνύουν 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.

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 ΧΑΠ που παρουσιάζουν παροξυσμούς, τυπικά ενδείκνυται θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, επομένως οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να επιζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα συμπτώματα επιδεινώνονται με το Seretide

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 ενεργή ή ανενεργή πνευμονική φυματίωση και μυκητιασικές, ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις των αεραγωγών. Θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη θεραπεία, εάν ενδείκνυται.

#### Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό

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. Το Seretide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοτοξίκωση, μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία ή σε ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

#### Υπεργλυκαιμία

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.

#### Παράδοξος βρογχόσπασμος

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

Φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με β<sub>2</sub> αγωνιστές, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί, αλλά τείνουν να είναι παροδικές και ελαττώνονται με τη συνήθη θεραπεία.

## Έκδοχα

Το Seretide περιέχει μονοϋδρική λακτόζη μέχρι και 12,5 χιλιοστόγραμμα ανά δόση. Αυτή η ποσότητα, φυσιολογικά, δεν προκαλεί προβλήματα σε ανθρώπους με δυσανεξία στη λακτόζη. Το έκδοχο λακτόζη περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών γάλακτος, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

## Συστηματικές επιδράσεις κορτικοστεροειδών

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, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς περιλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερκινητικότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα στα παιδιά). (βλέπε υποκεφαλίδα «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω για πληροφορίες αναφορικά με τις συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε παιδιά και εφήβους). **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.**

Παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Πολύ σπάνια περιστατικά επινεφριδιακής καταστολής και οξείας επινεφριδιακής κρίσης έχουν επίσης περιγραφεί με δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης μεταξύ 500 και λιγότερο από 1000 μικρογραμμάρια. 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. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή και να παρακολουθείται τακτικά η επινεφριδιακή λειτουργία. 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).

## Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές εντός της κατηγορίας ως προς το μέγεθος του κινδύνου πνευμονίας μεταξύ προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

#### Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση κετοконаζόλης χορηγούμενης συστηματικά, αυξάνει την έκθεση στη σαλμετερόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης συστηματικών δράσεων (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών). Επομένως η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοконаζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την σαλμετερόλη, (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θامπή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι <16 ετών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης (τυπικά  $\geq 1000$  μικρογραμμάρια/ημέρα) μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Πιθανές συστηματικές δράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, οξεία επινεφριδιακή κρίση και αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς περιλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερκινητικότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του παιδιού ή του εφήβου σε παιδίατρο με ειδικευση στο αναπνευστικό.

Συνιστάται όπως το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή να παρακολουθείται τακτικά. **Η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς θα πρέπει να μειωθεί στη χαμηλότερη δυνατή δόση που είναι αποτελεσματική για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος.**

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

Οι β αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνιστούν τη δράση της σαλμετερόλης. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση μη εκλεκτικών και εκλεκτικών β-αναστολέων, εκτός αν άλλοι λόγοι επιβάλλουν τη χρήση τους. Μπορεί να προκληθεί δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία από τη θεραπεία με β<sub>2</sub> αγωνιστή. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε οξύ σοβαρό άσθμα καθώς αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα της ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά.

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

### Προπιονική φλουτικάζονη

Υπό κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνοών προπιονικής φλουτικάζονης επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα CYP3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την προπιονική φλουτικάζονη είναι απίθανο να εμφανισθούν.

Σε μία μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορρινική προπιονική φλουτικάζονη, η ριτοναβίρη (έναν εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος CYP3A4) σε δόση 100mg δύο φορές την ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικάζονης στο πλάσμα αρκετές εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Πληροφορίες σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση για την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικάζονη δεν υπάρχουν, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση στα επίπεδα της προπιονικής φλουτικάζονης στο πλάσμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακής καταστολής. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών παρενεργειών από τα κορτικοστεροειδή.

Σε μία μικρή μελέτη σε υγιείς εθελοντές, ο ελαφρώς λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση σε προπιονική φλουτικάζονη μετά από μία εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση προπιονικής φλουτικάζονης. Η συγχορήγηση με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη και προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη, και με μέτριους αναστολείς του CYP3A, όπως η ερυθρομυκίνη, αναμένεται επίσης να αυξήσει την συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτικάζονη και τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν το όφελος υπερτερεί του δυνητικά αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, στην οποία περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Σαλμετερόλη

#### Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης (400 mg από το στόμα άπαξ ημερησίως) και σαλμετερόλης (50 μικρογραμμάρια εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στην έκθεση σαλμετερόλης στο πλάσμα (1.4 φορές στο C<sub>max</sub> και 15 φορές στην AUC). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης άλλων συστηματικών δράσεων από την θεραπεία με σαλμετερόλη (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) συγκριτικά με την χορήγηση μόνο σαλμετερόλης ή κετοконаζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, την γλυκόζη στο αίμα και τα επίπεδα καλίου στο αίμα. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη δεν αύξησε την ημιπερίοδο απέκκρισης της σαλμετερόλης ούτε αύξησε την εναπόθεση σαλμετερόλης με επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την σαλμετερόλη. Είναι πιθανόν να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, ριτοναβίρη).

#### Μέτριοι αναστολείς του CYP 3A4

Η συγχορήγηση ερυθρομυκίνης (500mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα) και σαλμετερόλης (50 μικρογραμμάρια εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 6 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση στην έκθεση σαλμετερόλης (1.4 φορές στο C<sub>max</sub> και 1,2 φορές στην AUC). Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη δεν συσχετίστηκε με κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση της σαλμετερόλης ή της προπιονικής φλουטיκαζόνης στη γονιμότητα.

### Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1000 εκβάσεις εγκυμοσύνης) δεν δείχνουν δυσμορφική ή περι/νεογνική τοξικότητα σχετιζόμενη με το Seretide. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά τη χορήγηση β<sub>2</sub> αγωνιστών 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 φλουטיκαζόνης που απαιτείται για να διατηρηθεί επαρκής έλεγχος του άσθματος.

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν οι μεταβολίτες της σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουטיκαζόνης εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουטיκαζόνη και οι μεταβολίτες τους εκκρίνονται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν.

Ο κίνδυνος για τα νεογνήνητα βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με Seretide, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Seretide Diskus δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Επειδή το Seretide περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουטיκαζόνη, 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 φλουטיκαζόνη δίδονται παρακάτω αναφερόμενες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες προέκυψαν από στοιχεία κλινικών δοκιμών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο δεν λήφθηκε υπόψη.



Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Μολύνσεις και λοιμώξεις	Καντιντίαση στο στόμα και το φάρυγγα Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ) Βρογχίτιδα Καντιντίαση του οισοφάγου	Συχνές Συχνές <sup>1,3,5</sup> Συχνές <sup>1,3</sup> Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις: Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα) Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια) Αναπνευστικά συμπτώματα (βρογχόσπασμος) Αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ	Όχι συχνές Σπάνιες Όχι συχνές Σπάνιες Σπάνιες
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σύνδρομο Cushing, Χαρακτηριστικά τύπου Cushing, Επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, Μείωση της οστικής πυκνότητας	Σπάνιες <sup>4</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υπεργλυκαιμία	Συχνές <sup>3</sup> Όχι συχνές <sup>4</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος Διαταραχές του ύπνου Μεταβολές στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερκινητικότητας και της ευερεθιστότητας (κυρίως σε παιδιά) Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κυρίως σε παιδιά)	Όχι συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος	Πολύ συχνές <sup>1</sup> Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταράκτης Γλαύκωμα Όραση, θαμπή	Όχι συχνές Σπάνιες <sup>4</sup> Μη γνωστές <sup>4</sup>
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Όχι συχνές Όχι συχνές

	Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένης της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών).	Σπάνιες
	Κολπική μαρμαρυγή	Όχι συχνές
	Στηθάγχη	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνές <sup>2,3</sup>
	Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα	Συχνές
	Βράγχος φωνής/δυσφωνία	Συχνές
	Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές <sup>1,3</sup>
	Παράδοξος βρογχόσπασμος	Σπάνιες <sup>4</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Συχνές <sup>1,3</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις	Συχνές
	Μετατραυματικά κατάγματα	Συχνές <sup>1,3</sup>
	Αρθραλγίες	Συχνές
	Μυαλγίες	Συχνές

1. Αναφέρθηκαν συχνά με το εικονικό φάρμακο
2. Αναφέρθηκαν πολύ συχνά με το εικονικό φάρμακο.
3. Αναφέρθηκαν στη διάρκεια 3 ετών σε μία μελέτη στη ΧΑΠ.
- 4 Βλέπε παράγραφο 4.4
5. Βλέπε παράγραφο 5.1

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των  $\beta_2$  αγωνιστών, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, ενδέχεται να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και λαχάνιασμα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται σε βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το Seretide Diskus θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται και, αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Λόγω του συστατικού προπιονική φλουτικαζόνη σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εμφανισθεί βραχνάδα και καντιντίαση (άφθες) στο στόμα και το φάρυγγα και σπανίως στον οισοφάγο. Η βραχνάδα και η συχνότητα εμφάνισης της καντιντίαςης στο στόμα και το φάρυγγα μπορεί να υποχωρήσουν με ξέπλυμα του στόματος με νερό και/ή με βούρτσισμα των δοντιών, μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση στο στόμα και το φάρυγγα θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκητιασικά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Seretide Diskus.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων και καθυστέρηση της ανάπτυξης των παιδιών και εφήβων (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα παιδιά μπορεί επίσης να εμφανίσουν άγχος, διαταραχές ύπνου και μεταβολές της συμπεριφοράς, περιλαμβανομένης της υπερκινητικότητας και της ευερεθιστότητας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα 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 ζάλη, αυξήσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης, τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Σε περίπτωση που η θεραπεία με Seretide διακοπεί λόγω υπερδοσολογίας της δραστικής ουσίας του β αγωνιστή του φαρμάκου, θα πρέπει να εξετασθεί η εξασφάλιση κατάλληλης θεραπείας υποκατάστασης με κορτικοστεροειδές. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανισθεί υποκαλιαιμία και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό. 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:** Θα πρέπει να παρακολουθείται η επινεφριδιακή επάρκεια και μπορεί να απαιτείται θεραπεία με συστηματικό κορτικοστεροειδές. Μετά τη σταθεροποίηση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές στη συνιστώμενη δόση. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4: κίνδυνος για καταστολή των επινεφριδίων.

Σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας υπερδοσολογίας από τη προπιονική φλουטיκαζόνη, η θεραπεία με το Seretide θα πρέπει να συνεχισθεί σε κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αδρενεργικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα, εξαιρουμένων των αντιχολινεργικών.

Κωδικός ATC: R03AK06

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Το Seretide περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουטיκαζόνη, 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) β<sub>2</sub> αδρενεργικός διεγέρτης, που διαθέτει μία μακριά πλευρική άλυσο, η οποία συνδέεται στην εξωτερική ειδική θέση του υποδοχέα.

Η σαλμετερόλη προκαλεί μία μεγαλύτερης διάρκειας βρογχοδιαστολή η οποία διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες, συγκρινόμενη με τις συνιστώμενες δόσεις των συμβατικών β<sub>2</sub> 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.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Κλινικές δοκιμές του Seretide σε άσθμα

Μία μελέτη διάρκειας 12 μηνών (Επιτυγχάνοντας τον βέλτιστο έλεγχο 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 Φλουטיκαζόνη) με σκοπό να διερευνήσει εάν οι στόχοι της αντιμετώπισης του άσθματος είναι εφικτοί. Η εντατικοποίηση της θεραπείας γινόταν κάθε 12 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί ο *πλήρης έλεγχος*\*\* 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.

\**Καλά ελεγχόμενο άσθμα* 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	Ποσοστό Ασθενών που πέτυχαν *Επαρκώς ελεγχόμενο (ΕΕ) και **Πλήρως ελεγχόμενο (ΠΕ) Άσθμα σε διάστημα 12 μηνών			
	Σαλμετερόλη/ Προπιονική Φλουטיκαζόνη		Προπιονική Φλουטיκαζόνη	
	ΕΕ	ΠΕ	ΕΕ	ΠΕ
Χωρίς εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (μόνο SABA)	78%	50%	70%	40%
Χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (≤500 μικρογραμμάρια BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	75%	44%	60%	28%
Μέτρια δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (>500 έως 1.000 μικρογραμμάρια BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	62%	29%	47%	16%

<b>Συνολικά αποτελέσματα για τις 3 ομάδες θεραπείας</b>	71%	41%	59%	28%
---	-----	-----	-----	-----

\*Επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα: λιγότερο από ή ίσο με 2 μέρες με βαθμολογία συμπτωμάτων μεγαλύτερη του 1 (η βαθμολογία συμπτωμάτων 1 ορίζεται ως «συμπτώματα για μία μικρή περίοδο κατά τη διάρκεια της ημέρας»), η χρήση β<sub>2</sub>-διεγερτών βραχείας δράσης (SABA) για 2 ή λιγότερες ημέρες και 4 φορές/ εβδομάδα ή λιγότερο, πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή μεγαλύτερη ή ίση του 80% της προβλεπόμενης, 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, πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή μεγαλύτερη ή ίση του 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 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα, ως αρχική θεραπεία συντήρησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 318 ασθενείς με επιμένον άσθμα, ηλικίας ≥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 β 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 δοκιμές του Seretide σε ΧΑΠ

Η TORCH ήταν μία 3 ετής μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με Seretide Diskus 50/500 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα, σαλμετερόλη Diskus 50 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο στην ολική θνησιμότητα (θνησιμότητα από κάθε αιτία) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ με FEV<sub>1</sub> <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 καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της ολικής θνησιμότητας στα 3 χρόνια για το Seretide έναντι του εικονικού φαρμάκου.

	<b>Εικονικό φάρμακο</b> N = 1524	<b>Σαλμετερόλη 50</b> N = 1521	<b>FP 500</b> N = 1534	<b>Seretide 50/500</b> N = 1533
Ολική θνησιμότητα στα 3 χρόνια				
Αριθμός θανάτων (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Αναλογία κινδύνου vs Εικονικού φαρμάκου (CIs)	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>

τιμή p				
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 (μέσο 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 δοκιμές 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.

Οι μελέτες SCO40043 και SCO100250 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, παράλληλων ομάδων, πανομοιότυπες μελέτες, οι οποίες συνέκριναν τη δράση του Seretide 50/250 μικρογραμμάρια δις ημερησίως (δόση που δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ΧΑΠ στην Ευρωπαϊκή Ένωση) με σαλμετερόλη 50 μικρογραμμάρια δις ημερησίως, ως προς την ετήσια συχνότητα μέτριων/σοβαρών παροξυσμών σε άτομα με ΧΑΠ που έχουν  $FEV_1$  μικρότερο από 50% της προβλεπόμενης τιμής και ιστορικό παροξυσμών. Μέτριοι/σοβαροί παροξυσμοί ορίστηκαν ως επιδείνωση συμπτωμάτων που

απαιτούσαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα και/ ή αντιβιοτικά ή εισαγωγή του ασθενή σε νοσοκομείο.

Οι δοκιμές είχαν μία περίοδο εισαγωγής 4 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας όλα τα άτομα έλαβαν φανερά σαλμετερόλη/προπιονική φλουτικαζόνη 50/250 στο πλαίσιο ανοικτής μελέτης για να τυποποιηθεί η φαρμακοθεραπεία της ΧΑΠ και να σταθεροποιηθεί η νόσος πριν την τυχαιοποίηση στην τυφλή αγωγή της μελέτης για 52 εβδομάδες. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε σαλμετερόλη/προπιονική φλουτικαζόνη 50/250 (συνολικός ITT n=776) ή σαλμετερόλη (συνολικό ITT n=778). Πριν την περίοδο εισαγωγής, τα άτομα διέκοψαν προηγούμενες θεραπείες για ΧΑΠ εκτός από βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης (β<sub>2</sub> διεγέρτες και αντιχολινεργικά), συνδυασμών ιπρατρόπιου/σαλβουταμόλης, β<sub>2</sub> διεγερτών από το στόμα και σκευασμάτων θεοφυλλίνης, δεν επιτράπηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Κορτικοστεροειδή από το στόμα και αντιβιοτικά επιτράπηκαν για την αντιμετώπιση παροξυσμών της ΧΑΠ με ειδικές οδηγίες για τη χρήση. Τα άτομα χρησιμοποίησαν σαλβουταμόλη σε κατ' επίκληση βάση κατά τη διάρκεια των μελετών.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η θεραπεία με Seretide 50/250 είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερο ετήσιο ρυθμό μέτρων/σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ συγκριτικά με την σαλμετερόλη (SCO40043: 1,06 και 1,53 ανά άτομο ετησίως, αντίστοιχα, αναλογία συχνότητας 0,70, 95% CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001; SCO100250: 1,10 και 1,59 ανά άτομο ετησίως, αντίστοιχα, αναλογία συχνότητας 0,70, 95% CI: 0,58 έως 0,83, p<0,001). Τα ευρήματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (χρόνος για τον πρώτο μέτριο/σοβαρό παροξυσμό, ετήσια συχνότητα παροξυσμών που απαιτούν κορτικοστεροειδή από το στόμα και την προ δόσης πρωινή FEV<sub>1</sub>) ήταν σημαντικά υπέρ του Seretide 50/250 μικρογραμμάρια δις ημερησίως έναντι της σαλμετερόλης. Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με εξαίρεση την υψηλότερη συχνότητα πνευμονίας και γνωστών τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών (καντιντίαση και δυσφωνία) στην ομάδα του Seretide 50/250 μικρογραμμάρια δις ημερησίως συγκριτικά με την σαλμετερόλη. Οι σχετιζόμενες με πνευμονία καταστάσεις αναφέρθηκαν σε 55 (7%) άτομα από την ομάδα του Seretide 50/250 μικρογραμμάρια δις ημερησίως και σε 25 (3%) από την ομάδα της σαλμετερόλης. Τα αυξημένα ποσοστά αναφορών πνευμονίας με το Seretide 50/250 μικρογραμμάρια δις ημερησίως φαίνεται να είναι παρόμοιου μεγέθους με την συχνότητα που αναφέρθηκε μετά από θεραπεία με Seretide 50/500 μικρογραμμάρια δις ημερησίως στην TORCH.

## Άσθμα

### Δοκιμή SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Η Πολυκεντρική Δοκιμή Σαλμετερόλης για το Άσθμα (SMART) ήταν μια αμερικανική μελέτη 28 εβδομάδων που αξιολόγησε την ασφάλεια της σαλμετερόλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία σε ενήλικες και έφηβους. Παρόλο που δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του συνδυασμένου αριθμού θανάτων που σχετίζονται με το αναπνευστικό και των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων που σχετίζονται με το αναπνευστικό, η μελέτη έδειξε σημαντική αύξηση των θανάτων που σχετίζονται με το άσθμα σε ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη (13 θάνατοι από 13.176 ασθενείς θεραπεία με σαλμετερόλη έναντι 3 θανάτων από 13.179 ασθενείς με εικονικό φάρμακο). Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την επίδραση της ταυτόχρονης χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) και μόνο το 47% των ασθενών ανέφερε χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη της μελέτης.

### Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης έναντι μόνο προπιονικής φλουτικαζόνης (FP) στο άσθμα

Δύο πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων διεξήχθησαν για να συγκριθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σαλμετερόλης-FP έναντι της προπιονικής φλουτικαζόνης μόνο, μία σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς (δοκιμή AUSTRI) και η άλλη σε παιδιατρικούς ασθενείς 4-11 ετών (δοκιμή VESTRI). Και στις δύο μελέτες, τα εγγεγραμμένα άτομα είχαν μέτριο έως σοβαρό επίμονο άσθμα με ιστορικό νοσηλείας λόγω άσθματος ή παροξυσμό άσθματος κατά το προηγούμενο έτος.

Ο πρωταρχικός στόχος κάθε μελέτης ήταν να καθοριστεί αν η προσθήκη LABA στη θεραπεία εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (σαλμετερόλη-FP) δεν ήταν κατώτερη από το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές μόνο (FP) όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ασθματικών καταστάσεων (νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα, ενδοτραχειακή διασωλήνωση, και θάνατος). Ένας δευτερεύων στόχος αποτελεσματικότητας αυτών των μελετών ήταν να αξιολογηθεί κατά πόσο ο συνδυασμός ICS/LABA (σαλμετερόλη-FP) ήταν ανώτερος από την θεραπεία με ICS (FP) μόνο όσον αφορά τον σοβαρό ασθματικό παροξυσμό (που ορίζεται ως επιδείνωση του άσθματος που απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες ή νοσηλεία στο νοσοκομείο ή επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω άσθματος που απαιτούσε συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών).

Συνολικά 11.679 και 6.208 άτομα τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία στις δοκιμές AUSTRI και VESTRI, αντίστοιχα. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας, επιτεύχθηκε μη κατωτερότητα και για τις δύο δοκιμές (βλέπε πίνακα παρακάτω).

### Σοβαρές καταστάσεις σχετιζόμενες με το άσθμα στις 26-εβδομάδων κλινικές δοκιμές AUSTRI και VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Σαλμετερόλη-FP (n = 5.834)	FP Μόνη (n = 5.845)	Σαλμετερόλη-FP (n = 3.107)	FP Μόνη (n = 3.101)
Σύνθετο καταληκτικό σημείο (Νοσηλεία σχετιζόμενη με το άσθμα, διασωλήνωση, ή θάνατος)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Αναλογία κινδύνου Σαλμετερόλη-FP/FP (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>α</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>β</sup>	
Θάνατος	0	0	0	0
Νοσηλεία σχετιζόμενη με το άσθμα	34	33	27	21
Διασωλήνωση	0	2	0	0

<sup>α</sup> Εάν η προκύπτουσα ανώτερη εκτίμηση 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο ήταν μικρότερη του 2,0, τότε το συμπέρασμα ήταν μη κατωτερότητα.

<sup>β</sup> Εάν η προκύπτουσα ανώτερη εκτίμηση 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο ήταν μικρότερη του 2,675, τότε το συμπέρασμα ήταν μη κατωτερότητα.

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκε μείωση των χρόνων μέχρι τον πρώτο ασθματικό παροξυσμό για την σαλμετερόλη-FP σε σχέση με την προπιονική φλουτικαζόνη (FP) και στις δύο μελέτες, ωστόσο, μόνο η USTRI ανταποκρίθηκε στη στατιστική σημαντικότητα:



	AUSTRI		VESTRI	
	Σαλμετερόλη-FP (n = 5.834)	FP Μόνη (n = 5.845)	Σαλμετερόλη-FP (n = 3.107)	FP Μόνη (n = 3.101)
Αριθμός ατόμων με ένα ασθματικό παροξυσμό	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Αναλογία κινδύνου Σαλμετερόλη-FP/FP (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Στη δοκιμή SAM101667, σε 158 παιδιά ηλικίας 6 έως 16 ετών με συμπτωματικό άσθμα, ο συνδυασμός σαλμετερόλης/προπιονικής φλουטיκαζόνης είναι εξίσου αποτελεσματικός με το διπλασιασμό της δόσης της προπιονικής φλουטיκαζόνης αναφορικά με τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της πνευμονικής λειτουργίας. Αυτή η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για τη διερεύνηση της επίδρασης στους παροξυσμούς.

Σε μία δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων σε παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών [n=257] που αντιμετωπίστηκαν είτε με σαλμετερόλη/προπιονική φλουטיκαζόνη 50/100 είτε με σαλμετερόλη 50 μικρογραμμάρια + προπιονική φλουטיκαζόνη 100 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα, και τα δύο σκέλη θεραπείας εμφάνισαν 14% αύξηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής καθώς επίσης και βελτιώσεις της βαθμολογίας συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμάκου διάσωσης (σαλβουταμόλη). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 σκελών θεραπείας. Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τις παραμέτρους ασφάλειας μεταξύ των 2 σκελών θεραπείας.

Ο κύριος στόχος μίας δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών [n=203] με εμμένον άσθμα τυχαίοποιημένα σε μία μελέτη παράλληλων ομάδων και τα οποία ήταν συμπτωματικά υπό εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ήταν η ασφάλεια. Τα παιδιά έλαβαν είτε σαλμετερόλη/προπιονική φλουטיκαζόνη (50/100 μικρογραμμάρια) είτε προπιονική φλουטיκαζόνη (100 μικρογραμμάρια) μεμονωμένα δύο φορές την ημέρα. Δύο παιδιά που έλαβαν σαλμετερόλη/προπιονική φλουטיκαζόνη και 5 παιδιά που έλαβαν προπιονική φλουטיκαζόνη αποσύρθηκαν λόγω επιδείνωσης του άσθματος. Μετά από 12 εβδομάδες κανένα παιδί και από τα δύο σκέλη θεραπείας δεν είχε μη φυσιολογικά χαμηλή 24-ωρη απέκκριση κορτιζόλης στα ούρα. Δεν υπήρχαν λοιπές διαφορές ως προς το προφίλ ασφάλειας μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προπιονική φλουטיκαζόνη στο άσθμα κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης

Μια αναδρομική, επιδημιολογική, μελέτη παρατήρησης κοορτής που χρησιμοποίησε ηλεκτρονικά αρχεία υγείας από το Ηνωμένο Βασίλειο διεξήχθη για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών (MCM) μετά την έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε εισπνεόμενη FP μόνο και σε σαλμετερόλη-FP συγκριτικά με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή που δεν περιείχαν προπιονική φλουטיκαζόνη. Σε αυτή τη μελέτη δεν συμπεριελήφθη εικονικό φάρμακο.

Εντός της ομάδας 5362 ασθματικών που είχαν εκτεθεί σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου εγκυμοσύνης, εντοπίστηκαν 131 διαγνωσθέντα MCM. 1612 (30%) είχαν εκτεθεί σε FP ή σε σαλμετερόλη-FP εκ των οποίων ταυτοποιήθηκαν 42 διαγνωσθέντα MCM. Η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας για MCM που διαγνώστηκε κατά το 1ο έτος ήταν 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) για γυναίκες με μέτριο άσθμα που εκτέθηκαν σε FP έναντι αυτών που δεν εκτέθηκαν σε FP εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και 1,2 (95% CI: 0,7 έως 2,0) για γυναίκες με σημαντικό έως σοβαρό άσθμα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης MCM μετά την έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε FP μόνο έναντι σαλμετερόλης-FP. Οι απόλυτοι κίνδυνοι για MCM σε όλα τα στρώματα της βαρύτητας του άσθματος κυμαίνονταν από 2,0 έως 2,9 ανά 100 κυήσεις που εκτέθηκαν

σε προπιονική φλουטיκαζόνη, και είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μελέτη 15.840 κηύσεων που δεν είχαν εκτεθεί σε αντιασθματική θεραπεία στη Ερευνητική Βάση Δεδομένων Γενικής Πρακτικής (2,8 περιπτώσεις MCM ανά 100 κηύσεις).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Από φαρμακοκινητικής άποψης 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 στο πλάσμα μετά από εισπνοές σε θεραπευτικές δόσεις (περίπου 200 picogram/mL ή λιγότερο).

### Προπιονική φλουטיκαζόνη:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης εισπνεόμενης προπιονική φλουטיκαζόνη σε υγιή άτομα ποικίλει μεταξύ περίπου 5 έως 11% 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 (1.150mL/min), μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300 L) 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.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 9 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με διαφορετικές συσκευές (Diskus, inhaler καθορισμένων δόσεων), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 350 ασθενείς με άσθμα ηλικίας 4 έως 77 ετών (174 ασθενείς ηλικίας 4 έως 11 ετών) παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουטיκαζόνη μετά από θεραπεία με Seretide Diskus 50/100 σε σύγκριση με το Diskus 100 με προπιονική φλουטיκαζόνη.

Γεωμετρική Μέση Αναλογία [90% CI] για τη Σύγκριση Σαλμετερόλης/προπιονικής φλουטיκαζόνης έναντι προπιονικής φλουטיκαζόνης Diskus σε Παιδιατρικούς Πληθυσμούς και Πληθυσμούς Εφήβων/Ενηλίκων

<b>Θεραπεία (θεραπεία υπό δοκιμή έναντι θεραπείας ελέγχου)</b>	<b>Πληθυσμός</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>
<i>Diskus Σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη 50/100</i> <i>Diskus προπιονική φλουτικαζόνη 100</i>	<i>Παιδιά (4 έως 11 ετών)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Diskus Σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη 50/100</i> <i>Diskus 100 προπιονική φλουτικαζόνη</i>	<i>Έφηβοι/Ενήλικες (≥12 ετών)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Η επίδραση της θεραπείας διάρκειας 21 ημερών με Seretide Inhaler 25/50 μικρογραμμάρια (2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα με ή χωρίς αεροθάλαμο) ή με Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια (1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα) αξιολογήθηκε σε 31 παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών με ήπιο άσθμα. Η συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη ήταν παρόμοια για το Seretide Inhaler, το Seretide Inhaler με αεροθάλαμο και το Seretide Diskus (126 pg hr/mL [95% CI: 70, 225], 103 pg hr/mL [95% CI: 54, 200] και 110 pg hr/mL [95% CI: 55, 219], αντίστοιχα). Η συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουτικαζόνη ήταν παρόμοια για το Seretide Inhaler με αεροθάλαμο (107 pg hr/mL [95% CI: 45,7, 252,2]) και το Seretide Diskus (138 pg hr/mL [95% CI: 69,3, 273,2]), αλλά χαμηλότερη για το Seretide Inhaler (24 pg hr/mL [95% CI: 9,6, 60,2]).

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

Τα μόνα ζητήματα ασφάλειας για ανθρώπινη χρήση τα οποία απορρέουν από μελέτες σε ζώα με ξεχωριστή χορήγηση 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 σαλμετερόλη παρατηρήθηκε 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.

Ούτε η ζιναφοϊκή σαλμετερόλη ούτε η προπιονική φλουτικαζόνη έχουν δείξει πιθανότητες γενετικής τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Έκδοχο: Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία περιέχει πρωτεΐνες γάλακτος).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **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 κόνις για εισπνοή περιέχεται σε blisters τα οποία κρατούνται σε μια διαμορφωμένη βάση επικαλυμμένη με PVC με ένα αφαιρούμενο έλασμα κάλυμμα. Η ταινία περιέχεται σε μία μωβ 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 (Cyprus) Ltd  
Λεωφόρος Κέννεντυ 12-14  
1087 Λευκωσία  
Κύπρος

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Seretide Diskus 50 μικρογραμμάρια /100 μικρογραμμάρια: M.L.: 022630  
Seretide Diskus 50 μικρογραμμάρια /250 μικρογραμμάρια: M.L.: 022631  
Seretide Diskus 50 μικρογραμμάρια /500 μικρογραμμάρια: M.L.: 022632

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07/09/2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

08/08/18