

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Seretide Diskus 50 mikrogramů/100 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci  
Seretide Diskus 50 mikrogramů/250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci  
Seretide Diskus 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje podanou dávku (dávka, která vychází z náustku) salmeterolum 47 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 92, 231 nebo 460 mikrogramů. To odpovídá odměřené dávce salmeterolum 50 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 100, 250 nebo 500 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna podaná dávka obsahuje až 12,5 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Lisovaný umělohmotný inhalátor obsahující fóliový strip s 28 nebo 60 blistry.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Bronchiální astma

Přípravek Seretide Diskus je indikován k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu hlavně tam, kde je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu). K nim patří:

- pacienti s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a „podle potřeby“ inhalovanými krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů, nebo
- pacienti s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících agonistů  $\beta_2$  adrenoreceptorů.

Poznámka: přípravek Seretide Diskus 50 mikrogramů/100 mikrogramů není vhodný pro dospělé, dospívající a děti trpící těžkou formou bronchiálního astmatu.

#### Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Seretide Diskus je indikován k symptomatické léčbě pacientů s CHOPN s prebronchodilatační hodnotou  $FEV_1 < 60$  % náležité hodnoty a s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají závažné projevy navzdory pravidelné bronchodilatační terapii.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Způsob podání: inhalační podání.

Pacienti mají být poučeni, že k dosažení optimálního léčebného přínosu je nutné, aby přípravek Seretide Diskus užívali každodenně, i když jsou asymptomatictí.

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku Seretide udržovala na optimální úrovni a měnila se jen na doporučení lékaře.

Pacienti mají dostávat přípravek Seretide v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky  $\beta_2$  agonisty a/nebo kortikosteroidu.

### Doporučené dávkování:

#### **Bronchiální astma**

Dospělí, dospívající a děti starší než 12 let:

Jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně,

nebo

jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 250 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně,

nebo

jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

**Dávku je třeba titrovat tak, aby byla aplikována nejnižší dávka, která ještě účinně udrží příznaky pod kontrolou. Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla tohoto kombinovaného přípravku podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu.**

Alternativně, pacientům potřebujícím dlouhodobě působící agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů, může být přípravek Seretide Diskus titrován na dávku podávanou jednou denně, která by odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků by měla být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne by dávka měla být podána ráno.

Krátkodobé pokusné podání přípravku Seretide může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkou formou perzistujícího bronchiálního astmatu (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou aplikace úlevového léku a středně těžkým až těžkým omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je rychlá léčba astmatu nutná. V těchto případech je doporučenou úvodní dávkou jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu podávaná dvakrát denně. Jakmile je dosaženo toho, že jsou příznaky astmatu pod kontrolou, léčba by měla být přezkoumána a mělo by se zvážit, zda by léčba neměla být následně omezena na inhalaci samotného kortikosteroidu. Je důležité, aby tito pacienti byli pravidelně sledováni.

V případech, kdy chybí jedno nebo dvě kritéria závažnosti, nebyl ve srovnání s užíváním samotného inhalačního flutikason-propionátu v úvodní léčbě jednoznačný přínos pozorován. Obecně platí, že inhalační kortikosteroidy nadále představují léky první volby pro většinu pacientů. Seretide není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu. Podávání Seretide 50 mikrogramů/100 mikrogramů není vhodné u dospělých a dětí s těžkou formou bronchiálního

astmatu. Doporučuje se, aby byla u pacientů s těžkou formou bronchiálního astmatu stanovena správná dávka inhalačního kortikosteroidu před použitím jakékoliv fixní kombinované léčby.

#### *Pediatrická populace*

*Děti ve věku 4 let a starší:*

Jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Maximální povolenou dávkou flutikason-propionátu podávaného jako přípravek Seretide Diskus dětem je dávka 100 mikrogramů dvakrát denně.

Příslušné údaje pro použití u dětí mladších než 4 roky nejsou k dispozici.

#### **Chronická obstrukční plicní nemoc**

Dospělí:

Jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

#### *Zvláštní skupiny pacientů:*

U starších pacientů nebo u pacientů s renální dysfunkcí není třeba upravovat dávkování.

Údaje o aplikaci přípravku pacientům s hepatální dysfunkcí nejsou k dispozici.

Použití Diskusu:

Zdravotnický prostředek je otevřen a odjištěn posuvnou pákou. Náustek je pak vložen do úst a uzavřen rty. Poté může být dávka inhalována a zdravotnický prostředek uzavřen.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Zhoršení onemocnění

Seretide Diskus není určen k léčbě akutních symptomů astmatu; ty vyžadují použití inhalačního bronchodilatancia s rychlým a krátkodobým účinkem. Pacientům je třeba doporučit, aby tento inhalátor obsahující úlevový lék měli stále při sobě.

Podávání přípravku Seretide by se nemělo zahajovat během exacerbací, ani při výrazně nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

V průběhu léčby přípravkem Seretide může dojít k výskytu závažných nežádoucích příhod nebo exacerbací souvisejících s astmatem. Pacienti by měli být požádáni, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali radu lékaře, pokud příznaky astmatu nejsou pod kontrolou nebo se zhorší po zahájení léčby přípravkem Seretide.

Rostoucí potřeba aplikace úlevové léčby nutně k úpravě vzniklých příznaků (krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů) nebo snížené odpovědi na úlevovou léčbu svědčí o zhoršení kontroly onemocnění. Z tohoto důvodu by stav pacienta měl být pravidelně kontrolován lékařem.

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život, a pacient má proto neodkladně absolvovat lékařské vyšetření. Je třeba zvážit zintenzivnění léčby kortikosteroidy.

Postupné snižování dávky Seretide může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Je důležité, aby tyto pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování léčby. Měla by být použita nejnižší účinná dávka přípravku Seretide (viz bod 4.2).

Léčba systémovými kortikosteroidy je typicky indikována u pacientů s CHOPN, u kterých dochází k exacerbaci choroby. Pokud při léčbě přípravkem Seretide nedochází ke zlepšení příznaků, pacienti by měli být poučeni o tom, aby vyhledali lékaře.

Vzhledem k riziku exacerbace příznaků se léčba přípravkem Seretide u pacientů s bronchiálním astmatem nemá náhle přerušit. Titrace k nižším dávkám by se měla provádět pod dohledem lékaře. U pacientů s CHOPN přerušeni léčby může být též spojeno s dekompenzací symptomů a nemocný by měl být pod dohledem lékaře.

Seretide, podobně jako ostatní inhalační přípravky obsahující kortikosteroidy, se má podávat se zvýšenou opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou formou plicní tuberkulózy a plísňovou, virovou nebo jinou infekcí dýchacích cest. Je-li indikováno, je nutno ihned zahájit odpovídající léčbu.

#### Kardiovaskulární účinky

Vzácně může přípravek Seretide ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmie, jako např. supraventrikulární tachykardie, extrasystoly, fibrilace síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Seretide se má proto podávat s opatrností pacientům se závažnou kardiovaskulární poruchou nebo abnormalitami srdečního rytmu a u pacientů s diabetem mellitus, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalémií nebo pacientům s predispozicí k nízké hladině plazmatického draslíku.

#### Hyperglykémie

Velmi vzácně bylo hlášené zvýšení krevní hladiny glukosy (viz bod 4.8) a tuto skutečnost musí vzít v potaz lékař předepisující tento lék pacientům s anamnézou diabetes mellitus.

#### Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může po inhalaci tohoto přípravku dojít k paradoxnímu bronchospasmu s bezprostředním zhoršením pískotů (hvízdavého dýchání) a dušností krátce po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku a měl by být léčen okamžitě. Podávání přípravku Seretide Diskus musí být okamžitě ukončeno, stav pacienta znovu zhodnocen a podle potřeby musí být zahájena jiná terapie.

V důsledku léčby  $\beta_2$  agonisty byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, palpitace a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

#### Pomocné látky

Přípravek Seretide Diskus obsahuje v jedné dávce až 12,5 miligramů monohydrátu laktosy. U osob s nesnášenlivostí laktosy toto množství běžně nezpůsobuje problémy. Pomocná látka laktosa obsahuje malé množství mléčné bílkoviny, která může způsobit alergickou reakci.

#### Systémový účinek kortikosteroidů

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než při podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, pokles minerální kostní denzity, katarakta a glaukom a výjimečně výskyt psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují

psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu (zvláště u dětí), (viz bod „Pediatrická populace“ níže, informace o systémovém účinku inhalačních kortikosteroidů u dětí a dospívajících). **Proto je důležité, aby pacienti byli pravidelně sledováni a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může způsobit útlum adrenálních funkcí a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně byl popsán výskyt adrenální suprese a akutní adrenální krize při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a 1 000 mikrogramů. Situace, které mohou vést ke spuštění akutní adrenální krize, zahrnují trauma, chirurgický zákrok, infekci nebo jakoukoliv náhlou redukci dávky. Tento stav se typicky projeví nespecifickými příznaky, které mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, váhový úbytek, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, poruchy vědomí, hypoglykémii a křeče. V obdobích stresové zátěže nebo elektivních chirurgických výkonů se má zvažovat doplňkové krytí systémovým kortikosteroidem.

Přínosem terapie inhalačním flutikason-propionátem by měla být minimalizace potřeby perorálních kortikosteroidů, ovšem pacienti převádění z perorálních kortikosteroidů mohou být z hlediska narušené adrenální rezervy značně dlouhou dobu rizikováni. Pacienti mají být léčeni se zvláštní opatrností a pravidelně má být monitorována adrenokortikální funkce. Rizikovými mohou být také pacienti, kteří v minulosti absolvovali akutní terapii vysokými dávkami kortikosteroidů. Možnost této reziduální dysfunkce je nutné mít na paměti v každé akutní nebo elektivní situaci, která pravděpodobně je nebo bude situací stresovou. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivními výkony je možné konzultovat rozsah adrenální dysfunkce se specialistou.

Ritonavir může značně zvýšit koncentraci flutikason-propionátu v plazmě. Současnému podávání je proto třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy. Při kombinaci flutikason-propionátu s jinými silnými inhibitory izoenzymu CYP3A, je také zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

#### Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační kortikosteroidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních kortikosteroidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Mezi rizikové faktory pro vznik pneumonie u pacientů s CHOPN patří současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

#### Interakce se silnými inhibitory CYP3A4

Současné užití systémově podávaného ketokonazolu významně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení incidence systémových účinků (např. prodloužení QTc intervalu a palpitací). Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se společné léčby s ketokonazolem nebo s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 vyvarovat (viz bod 4.5).

#### Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

#### Pediatrická populace

Děti a dospívající < 16 let užívající vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle  $\geq 1\ 000$  mikrogramů/den) mohou být zvláště ohroženi systémovými účinky. Systémové účinky se mohou vyskytnout zvláště při užívání dlouhodobě vysokých dávek. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce, akutní adrenální krizi a retardaci růstu u dětí a dospívajících a výjimečně výskyt psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu. Je třeba doporučit dětské nebo dospívající pacienty pediatrovi specializujícímu se na léčbu respiračních onemocnění.

Doporučuje se, aby vzrůst dětí dlouhodobě léčených inhalačními kortikosteroidy byl pravidelně monitorován. **Dávka inhalačního kortikosteroidu by měla být snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

$\beta$  adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonizovat účinek salmeterolu. Neměly by se proto podávat neselektivní ani selektivní  $\beta$  blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Důsledkem léčby  $\beta_2$  agonisty může být potenciálně závažná hypokalémie. Zvláštní opatrnost je zapotřebí u akutní závažné formy astmatu, jelikož účinek může být zesílen současnou léčbou deriváty xantinů, kortikosteroidy a diuretiky.

Souběžná aplikace jiných  $\beta$  adrenergních léčiv může mít potenciálně aditivní efekt.

#### **Flutikason-propionát**

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu, vzhledem k velmi silnému metabolismu látky během prvního průchodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP3A4 ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivými zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A4) v dávce 100 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení plazmatické koncentrace flutikason-propionátu více než stonásobně, což vedlo ke značné redukci sérové koncentrace kortizolu. Informace o této interakci chybí pro inhalovaný flutikason-propionát, ale očekává se značné zvýšení plazmatických hladin flutikason-propionátu. Byly hlášeny případy vývoje Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy.

V malé studii na zdravých dobrovolnících došlo při podání o něco slabšího inhibitoru cytochromu CYP3A ketokonazolu ke zvýšení expozice flutikason-propionátu po jednorázové inhalaci o 150 %. Toto vedlo k většímu snížení plazmatické hladiny kortizolu ve srovnání se samotným podáním flutikason-propionátu. U souběžné léčby jinými silnými inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. intrakonazolem a přípravky obsahujícími kobicistat, a středně silnými inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. erythromycinem, se rovněž očekává zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu a rizika systémových nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

## **Salmeterol**

### *Silné inhibitory CYP3A4*

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně 1x denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 7 dnů vedlo k významnému zvýšení plazmatické expozice salmeterolu (1,4násobku  $C_{max}$  a 15násobku AUC). To může vést ke zvýšení incidence dalších systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení QTc intervalu a palpitacím) v porovnání s léčbou salmeterolem nebo ketokonazolem samotným (viz bod 4.4).

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na krevní tlak, srdeční frekvenci, hladinu krevní glukózy a draslíku v krvi. Současné podávání s ketokonazolem nevedlo ke zvýšení eliminačního poločasu salmeterolu ani zvýšení kumulace salmeterolu při opakovaném dávkování.

Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se současného podávání s ketokonazolem vyvarovat. Je pravděpodobné, že riziko interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. intrakonazolem, telithromycinem, ritonavirem) bude podobné.

### *Středně silné inhibitory CYP3A4*

Současné podávání erythromycinu (500 mg perorálně 3x denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 6 dnů vedlo k malému, statisticky nevýznamnému zvýšení expozice salmeterolu (1,4násobku  $C_{max}$  a 1,2násobku AUC). Současné podávání s erythromycinem nebylo spojeno s žádnými závažnými nežádoucími účinky.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### *Fertilita*

Nejsou dostupná data pro člověka. Avšak studie na zvířatech ukazují, že salmeterol nebo flutikason-propionát neovlivňují fertilitu.

### *Těhotenství*

V souvislosti s přípravkem Seretide velká množství dat získaných u těhotných žen (více než 1 000 těhotných) neukazují na malformační nebo toxické poškození plodu. Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu po podání  $\beta_2$  agonisty adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Seretide těhotným ženám by se mělo zvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

K terapii těhotných žen se má používat nejnižší účinná dávka flutikason-propionátu potřebná k udržení astmatu pod adekvátní kontrolou.

### *Kojení*

Není známo, zda se salmeterol a flutikason-propionát/metabolity vylučují do mateřského mléka.

Studie ukázaly, že salmeterol a flutikason-propionát a jejich metabolity se vylučují do mléka potkaních samic.

Riziko pro kojené novorozence/kojence se nedá vyloučit. Je třeba zvážit ukončení kojení nebo ukončení podávání přípravku Seretide kojícím ženám podle toho, zda očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro dítě.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Seretide Diskus nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Seretide obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, lze očekávat typ a závažnost nežádoucích reakcí na každou z těchto dvou léčivých látek. Při jejich současném podání nepřibývají žádné další nežádoucí účinky.

V následujícím textu jsou nežádoucí účinky, které byly spojeny se salmeterolem/flutikason-propionátem, uvedené podle orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi častá ( $\geq 1/10$ ), častá ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně častá ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), a velmi vzácná ( $< 1/10\ 000$ ) a neznámá (není možné odhadnout z dostupných dat). Četnost nežádoucích účinků byla odvozena z dat získaných v klinických studiích. Incidence u placebo nebyla vzata v úvahu.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Kandidóza (moučnivka) dutiny ústní a hrdla	časté
	Pneumonie (u pacientů s CHOPN)	časté <sup>1,3,5</sup>
	Bronchitidy	časté <sup>1,3</sup>
	Ezofageální kandidóza	vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy:	
	kožní hypersenzitivní reakce	méně časté
	angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok)	vzácné
	respirační příznaky (dušnost)	méně časté
	respirační příznaky (bronchospasmus)	vzácné
anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	vzácné	
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity	vzácné <sup>4</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie	časté <sup>3</sup>
	Hyperglykémie	méně časté <sup>4</sup>
Psychiatrické poruchy	Úzkost	méně časté
	Porucha spánku	méně časté
	Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity	vzácné

	a podrážděnosti (převážně u dětí) Deprese, agresivita (převážně u dětí)	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes	velmi časté <sup>1</sup> méně časté
Poruchy oka	Katarakta Glaukom Rozmazané vidění	méně časté vzácné <sup>4</sup> není známo <sup>4</sup>
Srdeční poruchy	Palpitace Tachykardie Srdeční arytmie (včetně supraventrikulární tachykardie a extrasystol) Fibrilace síní Angina pectoris	méně časté méně časté vzácné méně časté méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zánět nosohltanu Podráždění hrdla Chrapot/dysfonie Zánět vedlejších nosních dutin Paradoxní bronchospasmus	velmi časté <sup>2,3</sup> časté časté časté <sup>1,3</sup> vzácné <sup>4</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pohmožděniny	časté <sup>1,3</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče Traumatické zlomeniny Bolesti kloubů Svalové bolesti	časté časté <sup>1,3</sup> časté časté

1. Často se vyskytovala s placebem
2. Velmi často se vyskytovala s placebem
3. Hlášeno po 3 roky ve studii s CHOPN
4. Viz bod 4.4
5. Viz bod 5.1

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky  $\beta_2$  agonistů, jako je třes, palpitace a bolest hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může bezprostředně po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus se zhoršením hvízdavého dýchání (pískoty) a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatancií, které musí být ihned podány. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Seretide Diskus, znovu zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

Vzhledem k obsahu flutikason-propionátu se u některých pacientů může vyskytnout chrapot a kandidóza (moučnivka) dutiny ústní a hrdla a vzácně jícnu. Chrapot a výskyt kandidózy dutiny ústní a hrdla lze zmírnit výplachem dutiny ústní vodou nebo vyčištěním zubů po použití přípravku. Symptomatickou kandidózu dutiny ústní a hrdla lze léčit topickou antifungicidní farmakoterapií při pokračující léčbě přípravkem Seretide Diskus.

### Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce a retardace růstu u dětí a dospívajících (viz bod 4.4). Děti mohou mít rovněž zkušenost s výskytem úzkostí, poruchou spánku a změnou chování, včetně zvýšené aktivity a podrážděnosti.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Údaje z klinických studií o předávkování přípravkem Seretide nejsou k dispozici. Dále jsou uvedeny údaje o předávkování obou léčivých látek:

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolem jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, třes, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Seretide byla zastavena z důvodu předávkování jeho  $\beta$  agonistické složky, je třeba uvážit poskytnutí vhodné náhradní kortikosteroidní terapie. Může se vyskytnout i hypokalémie, proto se má monitorovat hladinu draslíku v krvi. Substituce draslíku se má zvážit.

**Akutní:** Inhalace vyšších než doporučených dávek flutikason-propionátu může vést k přechodnému útlumu funkce nadledvin. Urgentní zásah není nutný, protože - jak bylo prokázáno stanovením plazmatického kortizolu - funkce nadledvin se obnoví během několika dnů.

**Chronické předávkování inhalačním flutikason-propionátem:** Pacientům mají být monitorovány adrenální rezervy a může být nezbytná léčba systémovými kortikosteroidy. Po stabilizaci stavu má léčba pokračovat inhalačním kortikosteroidem v doporučené dávce, viz bod 4.4: riziko adrenální suprese.

V případech akutního a chronického předávkování flutikason-propionátem má terapie přípravkem Seretide pokračovat v dávkách vhodných k udržení příznaků astmatu pod kontrolou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatikum, salmeterol a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest

ATC kód: R03AK06

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Seretide obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku.

Příslušné mechanismy účinku obou přípravku jsou následující.

#### Salmeterol:

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící  $\beta_2$  agonista adrenoreceptorů s dlouhým postranním řetězcem, který se váže na zevní místo receptoru.

Salmeterol navozuje dlouhodobější bronchodilataci, trvající nejméně 12 hodin, než doporučené dávky konvenčních krátkodobě účinných  $\beta_2$  agonistů.

#### Flutikason-propionát:

Flutikason-propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek uvnitř plic, který vede k redukcí příznaků a exacerbací astmatu bez nežádoucích účinků pozorovaných při systémovém podávání kortikosteroidů.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Klinické studie s přípravkem Seretide u pacientů s bronchiálním astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Dosažení optimální kontroly astmatu, GOAL) na 3 416 dospělých a dospívajících astmatických pacientech srovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Seretide oproti samostatnému inhalačnímu kortikosteroidu (flutikason-propionát), aby se zjistilo, zda jsou cíle léčby astmatu dosažitelné. Léčba byla stupňována každých 12 týdnů, dokud nebyla dosažena \*\*„totální kontrola“ nebo nebyla dosažena nejvyšší dávka zkoumaného přípravku. Ve studii GOAL bylo prokázáno, že více pacientů léčených přípravkem Seretide dosáhlo kontroly astmatu než pacientů léčených samotným kortikosteroidem. Obecně byl efekt léčby pozorován dříve u přípravku Seretide ve srovnání se samostatným inhalačním kortikosteroidem a při nižší dávce inhalačního kortikosteroidu (IKS).

Mnohem rychleji bylo dosaženo úrovně \*„dobré kontroly“ astmatu s přípravkem Seretide, než se samotným inhalačním kortikosteroidem. Doba trvání léčby k dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu u 50 % léčených byla u přípravku Seretide 16 dnů ve srovnání s 37 dny u skupiny léčené samotným inhalačním kortikosteroidem. Ve skupině jedinců s astmatem, kteří ještě nebyli léčeni steroidy, byla doba trvání léčby nutná k dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu 16 dní u pacientů s přípravkem Seretide a 23 dní u pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem.

Závěry studie ukázaly:

<b>Procentuální dosažení *„dobré kontroly (DK)“ a **„totální kontroly (TK)“</b>
---

<b>u astmatických pacientů po dobu 12 měsíců</b>				
<b>Léčba před zahájením studie</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>DK</b>	<b>TK</b>	<b>DK</b>	<b>TK</b>
<b>Bez IKS (samostatné SABA)</b>	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nízké dávky IKS</b> (≤ 500 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Průměrná dávka IKS (&gt; 500 až 1 000 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)</b>	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Shrnutí výsledků ze 3 léčebných úrovní</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Dobře kontrolované astma: méně než nebo rovnající se 2 dnům se skóre příznaku větším než 1 (skóre příznaku 1 je definováno jako „příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne“), SABA (krátkodobě působící beta<sub>2</sub> agonisté) použity u méně než nebo rovno 2 dnům a v méně než nebo rovno 4 případech na týden, náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti větší nebo rovnající se 80 %, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

\*\*Totální kontrola astmatu: bez příznaků, bez krátkodobě působících beta-2-agonistů (SABA), více než nebo odpovídající 80 % náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

Výsledky této studie ukazují, že Seretide 50/100 mikrogramů podávaný dvakrát denně může být zvažován v úvodní udržovací léčbě u pacientů se středně těžkou, perzistující formou astmatu, u kterých je rychlá kontrola astmatu považována za nezbytnou (viz bod 4.2).

Ve dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii s paralelními skupinami na 318 dospělých pacientech ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byly hodnoceny bezpečnost a tolerance přípravku Seretide podávaného ve dvou inhalacích dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojení inhalací všech sil přípravku Seretide podávaných až 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích příhod způsobených β agonisty (třes; 1 pacient [1 %] versus 0, palpitace; 6 [3 %] versus 1 [< 1 %], svalové křeče; 6 [3 %] versus 1 [< 1 %]) a vyvolává podobný výskyt nežádoucích příhod spojených s podáváním inhalačních kortikosteroidů (např. moučnivka dutiny ústní; 6 [6 %] versus 16 [8 %], chrapot; 2 [2 %] versus 4 [2 %]) ve srovnání s pravidelným dávkováním dvakrát denně. S mírným zvýšením výskytu nežádoucích příhod způsobených β agonisty má lékař počítat v případě, že zvažuje zdvojení dávky přípravku Seretide u pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou (až 14 dnů trvající) léčbu inhalačními kortikosteroidy.

#### Klinické studie s přípravkem Seretide Diskus u pacientů s CHOPN

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) byla 3 roky probíhající klinická studie hodnotící účinek léčby přípravku Seretide Diskus 50/500 mikrogramů podávaného dvakrát denně, 50 mikrogramů salmeterolu v diskusu dvakrát denně, 500 mikrogramů flutikason-propionátu v diskusu dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoliv příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti s CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) FEV<sub>1</sub> < 60 % náležité hodnoty byli randomizováni k dvojitě zaslepené medikaci. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilancií s dlouhodobým účinkem a dlouhodobé podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo určeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na ukončení léčby zahrnuté do studie. Primárním výsledkem byla redukce úmrtnosti z jakékoliv příčiny po 3 letech u přípravku Seretide proti placebo.

	<b>Placebo N = 1 524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1 521</b>	<b>Flutikason- propionát N = 1 534</b>	<b>Seretide 50/500 N = 1 533</b>
<b>Úmrtnost z jakékoliv příčiny po 3 letech</b>				
Počet úmrtí (%)	231	205	246	193

	(15,2 %)	(13,5 %)	(16,0 %)	(12,6 %)
Poměrné riziko proti placebu (kortikosteroidy) p hodnota	Neuplatňuje se	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>
Poměrné riziko přípravku Seretide 50/500 proti složkám (kortikosteroidy) p hodnota	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Neuplatňuje se

1. Nesignifikantní hodnota p-value byla přizpůsobena pro dvě průběžné analýzy srovnání primární účinnosti z long-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.

Byl pozorován trend ke zlepšení přežití pacientů léčených přípravkem Seretide ve srovnání s placebem po dobu 3 let, avšak nebylo dosaženo hladiny statistické významnosti  $p \leq 0,05$ .

Procento pacientů, kteří zemřeli během 3 let z důvodů vztahujících se k CHOPN, bylo 6,0 % u placeba a 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u flutikason-propionátu a 4,7 % u přípravku Seretide.

Průměrný počet středních až těžkých exacerbací za rok byl významně snížen u přípravku Seretide v porovnání s léčbou se salmeterolem, flutikason-propionátem a placebem (průměrná hodnota ve skupině s přípravkem Seretide byla 0,85 ve srovnání s 0,97 ve skupině salmeterolové, 0,93 ve skupině flutikason-propionátové a 1,13 ve skupině s placebem). Seretide tak snížil výskyt středních až těžkých exacerbací o 25 % (95% CI: 19 % až 31 %;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem, o 12 % ve srovnání se salmeterolem (95% CI: 5 % až 19 %,  $p = 0,002$ ) a o 9 % ve srovnání s flutikason-propionátem (95% CI: 1 % až 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol a flutikason-propionát významně snížily výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15 % (95% CI: 7 % až 22 %;  $p < 0,001$ ) a o 18 % (95% CI: 11 % až 24 %;  $p < 0,001$ ).

Kvalita života vztahující se k zdravotnímu stavu měřená podle standardizovaného specifického dotazníku SGRQ se zlepšila u všech aktivních léčebných postupů ve srovnání s placebem. Průměrné zlepšení za 3 roky bylo pro Seretide ve srovnání s placebem -3,1 jednotek (95% CI: -4,1 až -2,1;  $p < 0,001$ ), ve srovnání se salmeterolem -2,2 jednotek ( $p < 0,001$ ) a ve srovnání s flutikason-propionátem -1,2 jednotek ( $p = 0,017$ ). Pokles o 4 jednotky je považován za klinicky významný.

Odhadovaná tříletá pravděpodobnost výskytu pneumonie hlášené jako nežádoucí příhoda byla 12,3 % u placeba, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u flutikason-propionátu, 19,6 % u přípravku Seretide (poměrné riziko pro Seretide versus placebo: 1,64; 95% CI: 1,33 až 2,01,  $p < 0,001$ ). Nedošlo ke zvýšení úmrtí v souvislosti s pneumonií. Úmrtí během léčby, která byla posuzována jako primárně zapříčiněná pneumonií, byla v 7 případech u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u přípravku Seretide. Nebyl významný rozdíl v pravděpodobnosti výskytu kostních zlomenin (5,1 % u placeba, 5,1 % u salmeterolu, 5,4 % u flutikason-propionátu a 6,3 % u přípravku Seretide; poměrné riziko pro Seretide versus placebo: 1,22; 95% CI: 0,87 až 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebem kontrolované klinické studie trvající 6 až 12 měsíců ukázaly, že pravidelné podávání přípravku Seretide Diskus 50/500 mikrogramů zlepšilo plicní funkce a snížilo projevy zhoršující se dušnosti a snížilo nutnost dalšího podávání záchranné medikace.

Studie SCO40043 a SCO100250 byly randomizované, dvojitě zaslepené, opakované studie paralelních skupin porovnávající účinek přípravku Seretide Diskus 50/250 mikrogramů dvakrát denně (dávka, která není schválena pro léčbu CHOPN v EU) spolu se salmeterolem 50 mikrogramů dvakrát denně v ročním výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací u subjektů s CHOPN s FEV<sub>1</sub> nižší než 50 % předpovězené hodnoty a exacerbacemi v anamnéze. Středně těžké/těžké exacerbace byly definovány jako zhoršení příznaků, které vyžadovalo léčbu perorálními kortikosteroidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizaci pacienta.

Klinické studie měly 4týdenní run-in periodu, v průběhu které všechny subjekty dostávaly salmeterol/FP 50/250 ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací do zaslepené studijní medikace na dobu 52 týdnů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny užívající salmeterol/FP 50/250 (celkem ITT n = 776) nebo salmeterol (celkem ITT n = 778). Před run-in periodou ukončily subjekty předchozí medikaci CHOPN s výjimkou krátkodobě působících bronchodilatancií. Užívání dalších inhalačních dlouhodobě působících bronchodilatancií ( $\beta_2$  agonistů a anticholinergik), kombinovaných přípravků s ipratropium/salbutamolem, perorálních  $\beta_2$  agonistů a teofylinových přípravků nebylo v průběhu období studijní léčby dovoleno. Perorální kortikosteroidy a antibiotika byla povolena k akutní léčbě exacerbací CHOPN, se specifickými pokyny pro jejich použití. Subjekty užívaly v průběhu studií salbutamol podle potřeby.

Výsledky obou studií ukazují, že léčba přípravkem Seretide Diskus 50/250 vedla k významně nižšímu ročnímu výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN v porovnání se skupinou se salmeterolem (CSO40043: 1,06 resp. 1,53 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95% CI: 0,58 až 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 resp. 1,59 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95% CI: 0,58 až 0,83,  $p < 0,001$ ). Výsledky sekundárních parametrů účinnosti [doba do objevení se první středně těžké/těžké exacerbace, roční výskyt exacerbací vyžadujících perorální kortikosteroidy a (AM) FEV<sub>1</sub> před první ranní dávkou] byly významně příznivější ve prospěch přípravku Seretide Diskus 50/250 mikrogramů dvakrát denně v porovnání se salmeterolem. Profily nežádoucích účinků byly podobné vyjma vyššího výskytu pneumonií a známých lokálních nežádoucích účinků (kandidózy a dysfonie) u skupiny se Seretide 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Nežádoucí účinky související s pneumonií byly zaznamenány u 55 (7 %) subjektů ve skupině s přípravkem Seretide Diskus 50/250 mikrogramů dvakrát denně a 25 (3 %) subjektů ve skupině se salmeterolem. Zvýšení incidence zaznamenaných pneumonií s přípravkem Seretide Diskus 50/250 mikrogramů dvakrát denně se zdálo podobného rozsahu jako incidence zaznamenaná při léčbě přípravkem Seretide Diskus 50/500 mikrogramů dvakrát denně ve studii TORCH.

## Astma

### Salmeterol v multicentrické studii léčby astmatu (SMART)

Multicentrická studie léčby astmatu salmeterolem (SMART) byla studie prováděná v USA trvající 28 týdnů, která hodnotila bezpečnost salmeterolu, ve srovnání s placebem, přidaného k obvyklé terapii u dospělých a dospívajících jedinců. Ačkoli nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v primárním ukazateli kombinovaného počtu úmrtí souvisejícího s respiračním onemocněním a život ohrožujících stavů souvisejících s respiračním onemocněním, studie ukázala významný nárůst úmrtí souvisejících s astmatem u pacientů užívajících salmeterol (13 úmrtí z 13 176 pacientů léčených salmeterolem proti 3 úmrtí z 13 179 pacientů léčených placebem). Studie nebyla navržena k posouzení dopadu souběžného užívání inhalačních kortikosteroidů a pouze 47 % jedinců hlásilo užívání IKS na počátku léčby.

### Bezpečnost a účinnost podání salmeterol-FP ve srovnání se samotným FP v léčbě astmatu

Dvě multicentrické 26týdenní studie byly prováděny za účelem porovnání bezpečnosti a účinnosti salmeterol-FP se samotným FP, jedna studie u dospělých a dospívajících jedinců (studie AUSTRI), a druhá u dětských pacientů ve věku 4 – 11 let (studie VESTRI). V obou studiích měli zahrnutí pacienti středně těžké až těžké persistující astma s anamnézou hospitalizací souvisejících s astmatem nebo exacerbací astmatu v předchozím roce. Primárním cílem každé studie bylo zjistit, zda přidání LABA k IKS terapii (salmeterol-FP) bylo non-inferiorní proti samotnému IKS (FP), pokud jde o riziko závažných příhod souvisejících s astmatem (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace a smrt). Sekundárním cílem s ohledem na účinnost bylo v těchto studiích zhodnotit, zda IKS/LABA (salmeterol-FP) je superiorní než samotná léčba IKS (FP), pokud jde o těžké exacerbace astmatu (definované jako zhoršení astmatu vyžadující použití systémových kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů nebo hospitalizace nebo návštěva pohotovosti pacienty kvůli astmatu, které vyžaduje systémové kortikosteroidy).

Bylo randomizováno a léčeno celkem 11 679 jedinců ve studii AUSTRI a 6 208 jedinců ve studii VESTRI. Z hlediska primárního bezpečnostního ukazatele bylo dosaženo non-inferiority v obou studiích (viz tabulka níže).

#### Závažné příhody související s astmatem ve 26týdenních studiích AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Kompozitní ukazatel (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace nebo smrt)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Poměr rizik salmeterol- FP/FP (95% CI)	1 029 (0,638–1,662) <sup>a</sup>		1 285 (0,726–2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizace související s astmatem	34	33	27	21
Endotracheální intubace	0	2	0	0

<sup>a</sup> Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,0, byla prokázána non-inferiorita.

<sup>b</sup> Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,675, byla prokázána non-inferiorita.

U sekundárního cíle účinnosti bylo zkrácení času do první exacerbace astmatu u salmeterol-FP oproti FP patrné v obou studiích, avšak pouze studie AUSTRI byla statisticky významnou:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Počet jedinců s exacerbací astmatu	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Poměr rizik salmeterol- FP/FP (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

#### Pediatrická populace

V klinické studii SAM101667 u 158 dětí ve věku 6 až 16 let se symptomatickým astmatem je prokázána stejná účinnost kombinace salmeterol/flutikason-propionátu v porovnání s dvojnásobnou dávkou flutikason-propionátu týkající se kontroly příznaků a plicních funkcí. Tato studie nebyla navržena ke sledování účinků na exacerbace.

U dětí ve věku 4 až 11 let [n = 257] léčených buď salmeterol/flutikason-propionátem 50/100 nebo salmeterolem 50 mikrogramů + flutikason-propionátem 100 mikrogramů, obojí podávané dvakrát denně, ve 12týdenní klinické studii, se v obou terapeutických větvích prokázalo 14% zvýšení maximální výdechové rychlosti a zlepšení skóre příznaků a záchranného použití salbutamolu. Nebyl

rozdíl mezi oběma terapeutickými větvemi. Nebyl rozdíl mezi bezpečnostními parametry obou terapeutických větví.

Primárním cílem ve 12týdenní randomizované, klinické studii se souběžnými skupinami u dětí ve věku 4 až 11 let [n = 203] s persistujícím astmatem, které byly symptomatické při inhalačních kortikosteroidech, byla bezpečnost. Dětem byl podáván buď salmeterol/flutikason-propionát (50/100 mikrogramů) nebo samotný flutikason-propionát (100 mikrogramů) dvakrát denně. Dvě děti se salmeterol/flutikason-propionátem a 5 dětí s flutikason-propionátem bylo vyřazeno pro zhoršení astmatu. Po 12 týdnech nemělo žádné dítě v obou léčebných větvích abnormálně nízké hodnoty kortisolu vylučovaného močí za 24 hodin. Mezi oběma terapeutickými větvemi nebyly pozorovány žádné další rozdíly v bezpečnostním profilu.

#### Medikace obsahující flutikason-propionát podávaná během těhotenství

Observační retrospektivní epidemiologická kohortová studie užívající elektronické zdravotní záznamy z Velké Británie byla provedena za účelem zhodnocení rizik MCM (riziko výskytu závažných vrozených malformací) po prvním trimestru u žen vystavených samotnému inhalačnímu FP a salmeterol-FP ve srovnání s IKS neobsahujícím FP. V této studii nebylo zahrnuto placebo pro srovnání.

Ve skupině s astmatem u 5 362 těhotných žen vystavených IKS v prvním trimestru bylo diagnostikováno 131 MCM; 1 612 (30 %) bylo vystaveno FP nebo salmeterol-FP, z nichž bylo u 42 diagnostikováno MCM. Upravený poměr šancí byl pro MCM diagnostikované do 1 roku 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) u žen vystavených FP oproti ženám s mírným astmatem, které nebyly vystaveny IKS FP a 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) u žen se středně až závažnou formou astmatu. Nebyl identifikován žádný rozdíl rizika výskytu MCM po prvním trimestru u žen vystavených samotnému FP proti salmeterol-FP. Absolutní rizika MCM napříč stupni závažnosti astmatu se pohybovala v rozmezí od 2,0 do 2,9 na 100 těhotenství vystavených FP, což je srovnatelné s výsledky studie se 15 840 těhotenství, která byla vystavena léčbě astmatu v rámci General Practice Research Database (2,8 MCM příhod na 100 těhotenství).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Pro účely farmakokinetiky lze obě složky hodnotit odděleně.

#### Salmeterol:

Salmeterol působí místně v plicích, a proto jeho léčebné účinky nelze posuzovat podle plazmatických hladin. O farmakokinetice salmeterolu jsou k dispozici jen omezené údaje, neboť jeho stanovení v plazmě je technicky obtížné, jelikož plazmatické koncentrace dosahované po inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pikogramů/ml nebo méně).

#### Flutikason-propionát:

Absolutní biologická dostupnost inhalačního flutikason-propionátu u zdravých jedinců kolísá v závislosti na typu použitého inhalačního prostředku zdravotnické techniky přibližně mezi 5 až 11 % nominální dávky. U pacientů s bronchiálním astmatem nebo CHOPN byl při inhalaci flutikason-propionátu sledován nižší stupeň systémové expozice.

Absorpce flutikason-propionátu do systémové cirkulace probíhá hlavně v plicích, a to zpočátku rychle a potom pomaleji. Zbytek inhalační dávky může být spolknut, avšak jeho příspěvek k systémové expozici je minimální, protože perorální biologická dostupnost je z důvodu nízké rozpustnosti ve vodě a presystémové metabolizace menší než 1 %. Systémová expozice se zvyšuje lineárně se stoupající inhalační dávkou.

Dispozice flutikason-propionátu je charakterizována vysokou plazmatickou clearance (1 150 ml/min), velkým distribučním objemem v ustáleném stavu (přibližně 300 l) a terminálním poločasem přibližně 8 hodin.

Vazba na plazmatické proteiny činí 91 %.

Flutikason-propionát je ze systémové cirkulace odstraňován velmi rychle. Hlavně cestou biotransformací na neúčinný metabolit kyselinu karboxylovou, a to prostřednictvím CYP3A4 (izoenzymu cytochromu P<sub>450</sub>). Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici.

Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná. Méně než 5 % dávky je vylučováno močí, hlavně jako metabolity. Hlavní část dávky je vylučována stolicí formou metabolitů a nezměněného přípravku.

### *Pediatrická populace*

V populační farmakokinetické analýze využívající data z 9 kontrolovaných klinických studií, kde byly použity různé inhalační systémy (Diskus, aerosolový dávkovač), které zahrnují 350 pacientů s astmatem ve věku 4 až 77 let (174 pacientů ve věku 4 až 11 let), byly pozorovány vyšší systémové expozice flutikason-propionátu při léčbě přípravkem Seretide Diskus 50/100 ve srovnání s flutikason-propionátem v Diskus 100.

Geometrické průměrné hodnoty [90% CI] pro salmeterol/flutikason-propionát proti flutikason-propionátu Diskus srovnání u populace dětí a dospívajících/dospělých.

<b>Léčba (testovaná proti referenční skupině)</b>	<b>Populace</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>
<i>Salmeterol/flutikason-propionát Diskus 50/100 flutikason-propionát Diskus 100</i>	<i>děti (4 – 11 let)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Salmeterol/flutikason-propionát Diskus 50/100 flutikason-propionát Diskus 100</i>	<i>dospívající/dospělí (≥ 12 let)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Účinek 21denní léčby přípravkem Seretide 25/50 Inhaler (2 inhalace dvakrát denně s nebo bez zdravotnického prostředku), nebo Seretide Diskus 50/100 mikrogramů (1 inhalace dvakrát denně) byl posouzen u 31 dětí ve věku 4 až 11 let s mírnou formou astmatu. Systémová expozice salmeterolu byla stejná u přípravků Seretide Inhaler, Seretide Inhaler s inhalačním nástavcem a Seretide Diskus (126 pg h/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg h/ml [95% CI: 54, 200] a 110 pg h/ml [95% CI: 55, 219]). Systémová expozice flutikason-propionátu byla podobná u přípravků Seretide Inhaler s inhalačním nástavcem (107 pg h/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) a Seretide Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), ale nižší u přípravku Seretide Inhaler (24 pg h/ml [95% CI: 9,6; 60,2])”.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Obavy pro užití u lidí vyplývající z experimentálních studií odděleného podání salmeterolu a flutikason-propionátu zvířatům se týkají zvýšeného farmakologického účinku.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikosteroidy vyvolávají malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Nezdá se však, že by tyto výsledky studií na zvířatech byly relevantní pro aplikaci doporučených dávek u člověka.

U salmeterolu byla ve studiích na zvířatech prokázána embryofetální toxicita pouze při vysokých expozičních hladinách. Při současném podávání obou léčivých látek v dávkách, o nichž je známo, že vyvolávají abnormality indukované glukokortikoidy, byl u potkanů zjištěn zvýšený výskyt

transponované umbilikální arterie a inkompletní osifikace okcipitální kosti. Ani salmeterol-xinafoát, ani flutikason-propionát nevykázaly žádný potenciál genetické toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pomocná látka: Monohydrát laktosy (obsahuje mléčné bílkoviny).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Prášek k inhalaci je uložen v blistrech na tvarované základní PVC fólii s odlupovatelným fóliovým laminátovým víčkem. Strip je vložený do fialového plastového inhalátoru.

Plastové inhalátory jsou k dispozici v papírových krabičkách, které obsahují:

1x 28 dávek Diskus  
nebo 1x 60 dávek Diskus  
nebo 2x 60 dávek Diskus  
nebo 3x 60 dávek Diskus  
nebo 10x 60 dávek Diskus

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Diskus uvolňuje prášek, který je inhalován do plic. Indikátor dávek na inhalátoru Diskus ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. K získání podrobnějších informací o používání tohoto přípravku si přečtěte příbalovou informaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Seretide Diskus 50 mikrogramů/100 mikrogramů: 14/101/00-C  
Seretide Diskus 50 mikrogramů/250 mikrogramů: 14/102/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16.02.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 19.09.2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 7. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>