

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Seretide Inhaler 25 mikrogramů / 50 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka obsahuje:

25 mikrogramů salmeterolu (ve formě salmeterol-xinafoátu) a 50 mikrogramů flutikason-propionátu. To odpovídá dávce 21 mikrogramů salmeterolu (ve formě salmeterol-xinafoátu) a 44 mikrogramů flutikason-propionátu podaných inhalátorem.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bílou nebo téměř bílou suspenzi.

Tlaková nádobka je vložena do fialového plastového krytu s náustkem a rozprašovačem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Seretide Inhaler je indikován k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu, hlavně tam, kde je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonistu  $\beta_2$  adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu).

K těmto pacientům patří:

- nemocní s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů
- nebo
- nemocní s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících agonistů  $\beta_2$  adrenoreceptorů

#### 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 Inhaler užívali každodenně, i když jsou asymptomatictí.

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

Pacienti mají dostávat přípravek Seretide Inhaler v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Poznámka: přípravek Seretide Inhaler není vhodný pro dospělé a děti trpící těžkou formou bronchiálního astmatu. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky  $\beta_2$  agonistu a/nebo kortikosteroidu.

Doporučené dávkování:

Dospělí, dospívající a děti starší než 12 let:

Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 50 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Krátkodobé pokusné podání přípravku Seretide Inhaler může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkým persistujícím bronchiálním astmatem (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou aplikace úlevového léku a mírným až závažným omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je rychlá léčba astmatu nutná. V těchto případech je doporučenou úvodní dávkou dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 50 mikrogramů flutikason-propionátu podávané 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 tyto 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 Inhaler není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu. Podávání Seretide 25 mikrogramů/50 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 starší než 4 roky

Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 50 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

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

Bezpečnost a účinnost přípravku Seretide Inhaler u dětí mladších 4 let nebyly doposud stanoveny (viz bod 5.1).

Děti < 12 let mohou mít potíže s koordinací podání aerosolu s nádechem. Použití zdravotnického prostředku při inhalaci přípravku Seretide Inhaler se doporučuje u pacientů, kteří mají, nebo pravděpodobně mohou mít potíže s koordinací podání přípravku s nádechem. Poslední klinická studie prokázala, že pediatričtí pacienti používající zdravotnický prostředek dosáhnou stejné expozice jako

dospělí, kteří nepoužívají zdravotnický prostředek a pediatričtí pacienti používající diskus což potvrzuje, že zdravotnické prostředky kompenzují špatnou inhalační techniku (viz bod 5.2).

Pacienti mají být poučeni o řádném použití a péči o jejich inhalátor a mají kontrolovat jeho technickou stránku tak, aby bylo zajištěno dodání optimální inhalační dávky do plic. **Pacienti by měli průběžně používat stejný druh zdravotnického prostředku, jelikož přecházení z jednoho typu zdravotnického prostředku na druhý může vést ke změnám doručování dávky do plic (viz bod 4.4).**

#### Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů ve vyšším a pokročilém věku a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

Údaje o aplikaci přípravku Seretide Inhaler pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

#### Pokyny pro použití

Pacienti mají být řádně poučeni o správném zacházení s inhalátorem (viz příbalová informace pro pacienta).

V průběhu inhalací pacient musí sedět nebo stát. Inhalátor byl vyvinut pro použití ve vertikální pozici.

Testování inhaleru:

Před prvním použitím inhalátoru pacienti musí odstranit kryt náustku jemným stlačením jeho stran, musí inhalátor dobře protřepat a vystříknout dávky do vzduchu dokud počítáč dávek neukáže číslici 120. Tím se ujistí, že inhalátor funguje. V případě, že inhalátor nebyl používán týden nebo déle, opatrně, mírným tlakem se sejme kryt náustku, pacienti musí dobře inhalátor protřepat a vystříknout dvě dávky do vzduchu.

Pokaždé, kdy dojde ke stlačení nádobky se uvolňuje dávka přípravku a na počítadle se počet sníží o jedno.

Použití inhalátoru:

1. Pacienti by měli odstranit kryt náustku jemným stlačením jeho stran.
2. Pacienti by si měli ověřit, zda je inhalátor z vnitřní i vnější strany, včetně náustku čistý bez uvolněných částí.
3. Pacienti by měli dobře inhalátor protřepat a znovu se ujistit, že nedošlo k uvolnění žádných částí, a že obsah inhalátoru se rovnoměrně promíchal.
4. Pacienti by měli držet inhalátor mezi palcem a ukazováčkem, kdy palec je na spodní straně, pod náustkem.
5. Pacienti by měli vydechnout, ale jen tak, aby to pro ně bylo příjemné. Nyní by měli vložit náustek do svých úst mezi zuby a obemknout jej rty. Pacienti by měli být poučeni o tom, že nesmí náustek skousnout.
6. Pacienti se začnou pomalu a plynule nadechovat ústy a těsně poté, co začnou s nádechem, stlačí horní část inhalátoru (dno tlakové nádobky) směrem dolů, aby se uvolnila odměřená dávka aerosolu přípravku Seretide. Dávka aerosolu uvolněná z inhalátoru se plynule vdechuje co nejhlouběji do plic.
7. Pacienti zadrží dech, vyjmou inhalátor z úst a zvednou prst, kterým předtím stlačovali horní část inhalátoru. Pacienti by měli zadržet dech tak dlouho, dokud to nezačne být pro ně nepříjemné.
8. Pokud se má aplikovat další dávka, pacienti drží inhalátor ve svislé poloze a vyčkají asi půl minuty, než začnou opakovat postup podle bodů 3 až 7.
9. Pacienti ihned po podání dávky pevně nasadí kryt náustku zpět. Ve správné pozici klapne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly.

## DŮLEŽITÉ

Pacienti by neměli spěchat s kroky 5, 6 a 7. Je důležité, aby pacienti těsně před uvedením inhalátoru do chodu začali co nejpomaleji vdechovat. Na začátku by si pacienti měli tuto činnost párkrát nacvičit před zrcadlem. Pozorují-li pacienti “mlžení” vycházející z horní části inhalátoru nebo kolem úst, mělo by se začít znovu od bodu 3.

K minimalizaci rizika vzniku ezofaryngeální kandidózy a chrapotu by si pacient měl po inhalaci vypláchnout ústa vodou, a pak ji vyplivnout a/nebo si zuby vyčistit kartáčkem.

Pacient by měl vzít v úvahu to, že objeví-li se na počítadle dávek číslice 020, bude zapotřebí vyměnit inhalátor. Počítadlo dávek se zastaví na číslici 000, když všechny doporučené dávky byly vypotřebovány. Inhalátor musí být vyměněn v případě, že na počítadle dávek čtete 000.

Pacienti by nikdy neměli upravovat číslice na počítadle nebo oddělovat počítadlo od kovové nádoby. Počítadlo nemá být znovu upravované a je trvale vložené do nádoby.

### Čištění (popis je rovněž obsažen v příbalové informaci)

Inhalátor by měl být čištěn minimálně jednou týdně.

1. Sejmeme se kryt náustku.
2. Kovová tlaková nádoba se nevyjímá z umělohmotného pláště.
3. Náustek se zevnitř i zvenku otre suchým čistým hadříkem nebo kapesníkem. Stejně tak se otre umělohmotný plášť inhalátoru.
4. Kryt náustku se nasadí zpět do původní pozice. Ve správné pozici klapne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly.

KOVOVOU TLAKOVOU NÁDOBKU NEDÁVEJTE DO VODY.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

Seretide Inhaler 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 užívali v případě akutního astmatického záchvatu a měli ho stále při sobě.

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

V průběhu léčby přípravkem Seretide Inhaler 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 Inhaler.

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 Inhaler 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 nejnížší účinná dávka přípravku Seretide Inhaler (viz bod 4.2).

Vzhledem k možné exacerbaci příznaků, léčba přípravkem Seretide Inhaler se nemá náhle přerušit. Snižování terapeutických dávek má provádět a kontrolovat lékař.

Seretide Inhaler, 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.

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

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.

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

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

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, 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 nejnížší 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 projevuje nespecifickými příznaky a 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.

Jelikož systémová absorpce salmeterolu a flutikason-propionátu se velkou měrou uskutečňuje přes plíce, použití zdravotnické pomůcky s inhalátorem může zvýšit dostupnost přípravku v plicích. Toto

by mělo být vzato v potaz jako možná příčina zvýšeného rizika vzniku systémových nežádoucích účinků.

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 každém akutním nebo elektivní situaci, která pravděpodobně je nebo bude situací stresovou. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivním výkonem 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).

Ve 3 leté studii u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) užívající salmeterol a flutikason-propionát ve fixní kombinaci podávané cestou Diskusu ve srovnání s placebem byl hlášen zvýšený výskyt infekcí dolních cest dýchacích (zvláště pneumonie a bronchitidy (viz bod 4.8)). Ve 3 leté studii CHOPN byli starší pacienti, pacienti s nižším body mass indexem ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) a pacienti s velmi závažnou formou onemocnění ( $\text{FEV}_1 < 30 \%$  náležité hodnoty) více ohrožení rizikem vzniku pneumonie bez ohledu na léčbu. U pacientů s CHOPN by lékaři měli zůstat ostražitými pro možnost vývoje pneumonie a dalších infekcí dolních cest dýchacích, jelikož klinické rysy těchto infekcí a exacerbací se často překrývají. Jestliže pacient se závažnou formou CHOPN prodělal pneumonií, léčba salmeterolem a flutikason-propionátem by měla být přehodnocena. U pacientů s CHOPN nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Seretide Inhaler hodnocena, proto tento přípravek není indikován k léčbě CHOPN.

Současné užití systémově podávaného ketokonazolu významně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení incidence systémových účinků (např. prodloužení QTc intervalu a palpací). 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 zváženo 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 (zvláště u dětí). Je třeba doporučit dětské nebo dospívající pacienty pediatru 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 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 přechodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP 3A4 ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivy zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP 3A4) 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 15-násobku 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 současnému 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 lidi. Avšak, studie na zvířatech ukazují, že salmeterol nebo flutikason-propionát neovlivňují fertilitu.

#### Těhotenství

V souvislosti s přípravkem Seretide velké 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 Inhaler 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 léčivá 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**

Při užívání tohoto přípravku se neprojevil negativní vliv na činnost vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Jelikož přípravek Seretide Inhaler 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.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence výskytu</b>
Infekce a infestace	Kandidóza (moučnivka) dutiny ústní a hrdla Pneumonie Bronchitidy Ezofageální kandidóza	časté časté <sup>1,3</sup> časté <sup>1,3</sup> vzácné
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti s následujícími projevy: kožní reakce přecitlivělosti angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok) respirační příznaky (dušnost) respirační příznaky (bronchospasmus) anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku	méně časté vzácné méně časté vzácné vzácné
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, Cushingova nemoc, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a mladistvých, pokles minerální kostní denzity	vzácné <sup>4</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie Hyperglykémie	časté <sup>3</sup> méně časté <sup>4</sup>
Psychiatrické poruchy	Úzkost Porucha spánku Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí) Deprese, agresivita (převážně u dětí)	méně časté méně časté vzácné není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes	velmi časté <sup>1</sup> méně časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
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	Pohmožděliny	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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky  $\beta_2$  agonistů, jako je tremor, 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 Inhaler, 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, 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 Inhaler.

#### Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce, 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

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

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolem jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, tremor, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Seretide Inhaler 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:** odkaz na bod 4.4: riziko adrenální suprese. Pacientům mají být monitorovány adrenální rezervy a může být nutná léčba systémovými kortikosteroidy.

V případech akutního i chronického předávkování flutikason-propionátem má terapie přípravkem Seretide Inhaler 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 Inhaler obsahuje dvě léčivé látky, salmeterol a flutikason-propionát, které mají rozdílné mechanismy účinku. Mechanismy účinku obou léčiv jsou postupně uvedeny v následujícím textu.

#### Salmeterol:

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící agonista  $\beta_2$  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 studiích GOAL bylo prokázáno, že více pacientů léčených přípravkem Seretide dosáhlo kontroly astmatu než pacientů léčených samotným kortikosteroidem a této kontroly bylo dosaženo s nízkou dávkou 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)“ 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>Procentuální dosažení *, „dobré kontroly (DK)“ a **, „totální kontroly (TK)“ 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>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 dvojité 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 zdvojování 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 %], chrapt; 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 zdvojování dávky přípravku Seretide u pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou (až 14 dnů trvající) léčbu inhalačními kortikosteroidy.

## **Asthma**

### **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.

Ve více než 12týdenní randomizované klinické studii u dětí ve věku 4 až 11 let [n = 428] byl salmeterol/flutikason-propionát Diskus (podán v jedné inhalaci 50/100 mikrogramů dvakrát denně) srovnáván se salmeterol/flutikason-propionátem ve formě Inhaleru (podán ve dvou inhalacích 25/50 mikrogramů dvakrát denně). Průměrná průběžně změřená změna od původní ranní průměrné maximální výdechové rychlosti v období od 1 do 12 týdnů byla ve skupině s Diskus 37,7 l/min a ve skupině s Inhalerem 38,6 l/min. Zlepšení byla rovněž pozorována v obou terapeutických skupinách při záchranném použití a ve dnech a nocích bez příznaků.

Multicentrická 8týdenní, dvojitě zaslepená studie byla provedena s cílem zhodnotit bezpečnost a účinnost inhalátoru s odměřenou dávkou (MDI) se salmeterolem-FP (25/50 mikrogramů, 1 nebo 2 inhalace dvakrát denně) ve srovnání s FP (50 mikrogramů, 1 nebo 2 inhalace dvakrát denně) samostatně u japonských dětí (ve věku 6 měsíců až 4 let) s dětskou formou bronchiálního astmatu. Dvojitě zaslepenou periodu studie dokončilo 99 % (148/150) randomizovaných pacientů léčených salmeterol-FP a 95 % (142/150) randomizovaných pacientů léčených samotným FP. Bezpečnost dlouhodobé léčby salmeterol-FP inhalátorem s odměřenou dávkou (MDI) (25/50 mikrogramů, 1 nebo 2 inhalace dvakrát denně) byla hodnocena v 16týdenním, open-label, rozšířeném léčebném období. 93 % (268/288) dokončilo rozšířené léčebné období studie. Studie nesplnila svůj primární cílový ukazatel účinnosti - průměrné změny oproti výchozím hodnotám celkového skóre astmatických příznaků (dvojitě zaslepená perioda). Nebyla prokázána statisticky významná superiorita ve prospěch salmeterolu-FP oproti FP (95% CI [-2,47; 0,54], p = 0,206). Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu mezi salmeterol-FP a samotným FP (8týdenní dvojitě zaslepená perioda); navíc nebyly při podávání salmeterolu-FP v 16týdenním open-label, rozšířeném léčebném období zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. Avšak údaje o účinnosti a bezpečnosti salmeterolu-FP jsou nedostatečné pro stanovení poměru přínosu/rizika u dětí ve věku 4 let a mladších.

### 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

U léčivých látek salmeterol a flutikason-propionát podávaných inhalačním způsobem současně, byla farmakokinetika každé složky podobná farmakokinetice pozorované u každé složky odděleně. Pro účely farmakokinetiky lze obě složky hodnotit odděleně.

### Salmeterol

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

### Flutikason-propionát

Absolutní biologická dostupnost jedné dávky 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 byl při inhalaci flutikason-propionátem 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 vylučována močí, hlavně jako metabolity. Hlavní část dávky je vylučována stolicí formou metabolitů a nezměněného přípravku.

### Pediatrická populace

Účinek 21 denní léčby přípravkem Seretide Inhaler 25 mikrogramů/50 mikrogramů (2 inhalace dvakrát denně s nebo bez zdravotnického prostředku), nebo Seretide Diskus

50/100 mikrogramů (1 inhalace dvakrát denně) byl hodnocen u 31 dětí ve věku 4 až 11 let s lehkou formou bronchiálního astmatu. Systémová expozice flutikason-propionátem byla stejná u přípravku Seretide Inhaler se zdravotnickým prostředkem (107pg h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) a Seretide Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), ale nižší pro Seretide Inhaler, Seretide Inhaler se zdravotnickým prostředkem 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]).

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

Obavy vyplývající z experimentálních studií pro užití u lidí, které se týkají odděleného podání salmeterolu a flutikason-propionátu zvířatům, se vztahují ke zvýšenému farmakologickému 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, nebo flutikason-propionát nevykázaly žádný potenciál pro genetickou toxicitu.

Norfluran (propelent HFA 134a, neobsahující chlorované fluoralkany) ve studiích provedených u řady druhů zvířat exponovaných každodenně po dobu dvou let nevykázal toxické efekty ani ve velmi vysokých koncentracích svých par, výrazně převyšujících koncentrace, kterým pravděpodobně budou vystaveni pacienti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Norfluran (propelent HFA 134a).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

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

Tlaková nádobka obsahuje suspenzi.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Stejně jako u většiny léčivých přípravků v tlakových obalech se terapeutický efekt přípravku může snížit, je-li tlaková nádobka studená.

Tlakový obal. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C, chraňte před přímým slunečním světlem. Tlaková nádobka se nesmí rozebírat, propichovat, deformovat silou ani spalovat (odhazovat do ohně), a to ani když je zdánlivě prázdná.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Suspence k inhalaci je obsažena v 8ml kovové tlakové nádobce s dávkovacím ventilem. Tlaková nádobka je vložena do plastového krytu fialové barvy s náustkem a rozprašovačem. Inhalátor je vybaven počítadlem, které ukazuje, kolik dávek v tlakové nádobce ještě zbývá. Číslice jsou patrné v okénku na zadní části plastového krytu.

Jedna tlaková nádobka obsahuje 120 odměřených dávek.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

### **Do 27. 2. 2026:**

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

### **Od 28. 2. 2026:**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/023/03-C

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

Datum první registrace: 22.1.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 24.10.2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 8. 2025