

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seretide Diskus 50 micrograme/100 micrograme pulbere de inhalat

Seretide Diskus 50 micrograme/250 micrograme pulbere de inhalat

Seretide Diskus 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare inhalare (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține salmeterol 47 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 92, 231 sau 460 micrograme. Aceasta corespunde unei doze de salmeterol 50 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 100, 250 sau 500 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare doză eliberată conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) până la 12,5 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Dispozitiv de inhalat din plastic care conține o folie cu 28 sau 60 de blistere.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

Seretide este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune, cu administrare pe cale inhalatorie):

- pacienți care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi inhalatori asociați la nevoie cu β_2 -agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune sau
- pacienți care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor cât și a β_2 -agoniștilor cu durată lungă de acțiune.

Notă: Seretide Diskus în concentrația 50 micrograme/100 micrograme nu este adecvat pentru tratamentul astmului bronșic sever la adulți, adolescenți și copii.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Seretide este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC cu un VEMS < 60% din valoarea prezisă normală (pre-bronhodilatator) și un istoric de exacerbări repetate, care au simptome semnificative în ciuda terapiei bronhodilatatoare constante.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cale de administrare: inhalatorie.

Pacienții trebuie atenționați că, pentru a obține rezultate optime, Seretide Diskus trebuie utilizat regulat, chiar atunci când sunt asimptomatici.

Pacienții trebuie să fie reevaluați în mod regulat de către medic, pentru a se asigura că doza de Seretide pe care o primesc este cea optimă; doza va fi modificată numai la recomandarea medicului.

Pacienții trebuie tratați cu doza de Seretide ce conține cantitatea de propionat de fluticazonă corespunzătoare severității bolii lor. Dacă un anumit pacient necesită doze în afara schemei recomandate, trebuie prescrise doze adecvate de β_2 -agonist și/sau corticosteroid.

Doze recomandate:

Astm bronșic

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste:

O doză de 50 micrograme salmeterol și 100 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

sau

O doză de 50 micrograme salmeterol și 250 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

sau

O doză de 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză la care se menține controlul simptomatologiei. În cazul în care controlul simptomatologiei este menținut prin două administrări zilnice de salmeterol-propionat de fluticazonă în cea mai mică concentrație disponibilă, următoarea etapă poate include încercarea de a administra un corticosteroid inhalator în monoterapie.

Ca alternativă, pacienții care necesită un β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune pot fi trecuți la Seretide administrat în priză unică zilnică dacă, în opinia medicului care prescrie tratamentul, ar fi adecvat pentru menținerea controlului asupra bolii. În eventualitatea administrării unei singure prize zilnice atunci când pacientul are antecedente de simptome nocturne, doza trebuie administrată seara, iar atunci când pacientul are antecedente de simptome în principal diurne doza trebuie administrată dimineața.

Administrarea Seretide ca tratament de întreținere inițial, poate fi avută în vedere pentru o perioadă scurtă de timp, la adulți sau adolescenți cu forme moderate de astm bronșic persistent (definite ca simptome zilnice, utilizare zilnică de medicație bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și obstrucție bronșică moderată până la severă), la care este esențială obținerea unui control rapid asupra simptomatologiei. În aceste situații doza inițială recomandată este de o doză de 50 micrograme salmeterol și 100 micrograme propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie de două ori pe zi. Când se ajunge la menținerea controlului asupra astmului bronșic, tratamentul trebuie reevaluat înainte de a recomanda pacienților reducerea treptată până la utilizarea unui corticosteroid inhalator în monoterapie. Este necesară monitorizarea regulată a pacienților atunci când schema de tratament este redusă.

Nu a fost stabilit un beneficiu terapeutic clar privind utilizarea Seretide comparativ cu administrarea pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă în monoterapie în tratamentul de întreținere inițial, dacă lipsesc unul sau două criterii de severitate. În general, corticosteroizii inhalatori reprezintă tratamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților.

Seretide nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic ușor. Seretide în concentrația 50 micrograme/100 micrograme nu este adecvat adulților și copiilor cu astm bronșic sever; se recomandă stabilirea dozelor adecvate de corticosteroid inhalator înainte de a putea utiliza orice combinație fixă la pacienții cu astm bronșic sever.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta de 4 ani și peste:

O doză de 50 micrograme salmeterol și 100 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

Doza maximă recomandată de propionat de fluticazonă este 100 micrograme de două ori pe zi.

Nu există date privind utilizarea Seretide Diskus la copii cu vârsta sub 4 ani.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Adulți:

O doză de 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea Seretide la pacienți cu insuficiență hepatică.

Folosirea dispozitivului Diskus:

Dispozitivul se deschide și se încarcă prin glisarea manetei. Piesa bucală este introdusă apoi în gură cu buzele strânse în jurul ei. Doza poate fi inhalată în acest moment și dispozitivul poate fi închis.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agravare a bolii

Seretide Diskus nu trebuie utilizat pentru a trata simptomele acute de astm bronșic, în acest caz fiind necesară administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată. Pacienții trebuie sfătuiți să păstreze tot timpul asupra lor un inhalator necesar pentru tratamentul unei crize de astm bronșic.

Tratamentul cu Seretide Diskus nu trebuie inițiat în timpul unei exacerbări sau dacă pacienții prezintă o agravare semnificativă sau o deteriorare acută a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu Seretide Diskus pot să apară evenimente adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbarea acestuia. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul

medicului dacă nu se mai realizează controlul astmului bronșic sau simptomele se agravează după inițierea tratamentului cu Seretide.

Creșterea necesității de utilizare a medicației de calmare a crizei (bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune) sau diminuarea răspunsului la aceasta, indică deteriorarea controlului astmului bronșic și pacienții trebuie reexaminați de către un medic.

Agravarea bruscă și progresivă a stării pacientului cu astm bronșic poate pune în pericol viața acestuia și necesită consult medical imediat. Trebuie luată în considerare creșterea dozelor de corticosteroid.

Odată ce se realizează controlul simptomelor astmului bronșic, trebuie luată în considerare reducerea gradată a dozei de Seretide. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsura derulării tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace (vezi pct. 4.2).

Pentru pacienții cu BPOC care prezintă exacerbări, se indică de obicei tratament sistemic cu corticosteroizi, prin urmare acești pacienți trebuie sfătuiți să ceară sfat medical dacă prezintă simptome de deteriorare a stării sub tratament cu Seretide.

Tratamentul cu Seretide nu trebuie întrerupt brusc la pacienții cu astm bronșic, datorită riscului de exacerbare a afecțiunii. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului. La pacienții cu BPOC, oprirea tratamentului se poate asocia cu decompensări simptomatice și de aceea trebuie făcută sub supravegherea unui medic.

Similar altor corticosteroizi inhalatori, Seretide Diskus trebuie administrat cu precauție în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau pasivă, infecții fungice, virale sau altfel de infecții ale căilor respiratorii. Dacă este necesar, trebuie administrat imediat tratament corespunzător.

Efecte cardiovasculare

Seretide poate determina, rareori, aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o ușoară scădere, trecătoare, a concentrației plasmatice de potasiu la administrarea de doze terapeutice mari. Seretide Diskus trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu tulburări cardiovasculare severe sau aritmii cardiace și la pacienți cu diabet zaharat, tireotoxicoză, hipokaliemie netratată sau la pacienți predispuși a avea concentrații scăzute de potasiu în sânge.

Hiperglicemia

Au fost raportate foarte rar cazuri de creștere a glicemiei (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii medicamentului la pacienții cu diagnostic de diabet zaharat.

Bronhospasm paradoxal

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată rapidă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea Seretide Diskus trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

Au fost raportate reacții adverse ale β_2 -agonistilor precum tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării regulate.

Excipienți

Seretide conține lactoză monohidrat până la 12,5 miligrame/doză. Această cantitate nu determină, de obicei, probleme la persoanele cu intoleranță la lactoză. Excipientul lactoză conține cantități mici de proteine din lapte, care pot provoca reacții alergice.

Efecte sistemice ale corticosteroidelor

Efectele sistemice pot să apară în cazul oricărui corticosteroid inhalator, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte apar mai puțin decât în cazul utilizării corticosteroidelor administrați oral. Reacțiile adverse sistemice care pot să apară includ sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia glandei suprarenale, scăderea densității osoase, cataractă, glaucom și mai rar, un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți) (a se vedea sub - titlul Copii și adolescenți de mai jos pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroidelor administrați inhalator la copii și adolescenți). **De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod periodic și să se folosească doza minimă de corticosteroid inhalator la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic.**

Administrarea îndelungată de doze mari de corticosteroidi inhalatori poate determina supresia funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută. De asemenea, au fost descrise cazuri foarte rare de apariție a supresiei funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută în timpul tratamentului cu propionat de fluticazonă în doze cuprinse între 500 și 1000 micrograme. Insuficiența corticosuprarenală acută poate fi declanșată de anumite situații, incluzând: traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice scădere rapidă a dozei. Tabloul clinic este în general atipic și poate să includă: anorexie, dureri abdominale, scădere în greutate, fatigabilitate, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, reducerea stării de conștiență, hipoglicemie și convulsii. În perioadele de stres sau în timpul intervențiilor chirurgicale trebuie avut în vedere tratament suplimentar cu corticosteroidi administrați sistemic.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu propionat de fluticazonă ar trebui să reducă necesitatea administrării steroizilor orali, însă pacienții care sunt trecuți de la tratament cu steroizi orali pot rămâne cu riscul insuficienței corticosuprarenaliene pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție, iar funcția corticosuprarenalei trebuie să le fie monitorizată regulat. Pacienții care au necesitat în trecut terapie de urgență cu corticosteroidi în doze mari pot, de asemenea, prezenta un risc crescut. Posibilitatea unui răspuns corticosuprarenalian insuficient trebuie avută întotdeauna în vedere în situațiile de urgență și în situații care pot declanșa o stare de stres, fiind necesară luarea în considerare a instituirii unui tratament adecvat cu corticosteroidi. Gradul afectării corticosuprarenaliene poate face necesară recomandarea medicului specialist înaintea intervențiilor programate.

Ritonavirul poate crește mult concentrațiile plasmatice ale propionatului de fluticazonă. Ca urmare, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazului când beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice corticosteroidiene. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții adverse sistemice la administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă cu alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroidi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroidi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Interacțiunea cu inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de ketoconazol sistemic a crescut semnificativ expunerea sistemică la salmeterol. Acest lucru poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse sistemice (de exemplu, prelungirea intervalului QT_c și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 trebuie evitat, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 16 ani tratați cu doze mari de propionat de fluticazonă (de regulă \geq 1000 micrograme pe zi) pot prezenta risc crescut de efecte sistemice. Efectele sistemice pot apărea în special la doze mari în tratament prelungit. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, insuficiență corticosuprarenală acută și întârzierea creșterii la copii și adolescenți și mai rar un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate. Se recomandă consult la un medic pediatru specialist în boli respiratorii în cazul copiilor sau adolescenților.

Se recomandă monitorizarea periodică a creșterii în înălțime a copiilor cărora li se administrează tratament îndelungat cu corticosteroizi inhalatori. **Doza de corticosteroid inhalată trebuie redusă la cea mai mică doză cu care se menține un control eficient asupra astmului.**

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

β -blocantele adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul salmeterolului. Atât blocantele β -adrenergice neselective, cât și cele selective trebuie evitate, cu excepția cazurilor în care utilizarea lor este absolut necesară. Terapia cu β_2 agonști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Deoarece acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați xantینici, steroizi și diuretice, este necesară precauție în tratamentul astmului sever acut.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente β -adrenergice poate avea un efect aditiv potențial.

Propionat de fluticazonă

În condiții normale, după administrarea inhalatorie sunt atinse concentrații plasmatice mici de propionat de fluticazonă, datorită metabolizării marcate la primul pasaj hepatic și clearance-ului sistemic mare, mediat prin intermediul citocromului CYP3A4, la nivel intestinal și hepatic. Ca urmare, sunt improbabile interacțiuni medicamentoase semnificative clinic datorate propionatului de fluticazonă.

Un studiu privind interacțiunile medicamentelor efectuat la voluntari sănătoși, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal și ritonavir (un inhibitor foarte puternic al citocromului CYP3A4) în doze de 100 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă de câteva sute de ori, determinând scăderea marcantă a cortizolemiei. Pentru propionatul de fluticazonă administrat inhalator, datele privind aceste interacțiuni sunt insuficiente, dar este de

așteptat creșterea concentrației plasmatice a acestuia. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și supresie corticosuprarenaliană. Această asociere trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice corticosteroidiene.

Într-un studiu restrâns efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul, un inhibitor mai puțin potent al CYP 3A4 a crescut cu 150% expunerea la propionat de fluticazonă după o singură administrare inhalatorie. Aceasta a determinat o scădere marcantă a cortizolemiei comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Tratamentul concomitent cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4, cum este itraconazolul și produse care conțin cobicistat și cu inhibitori moderați ai CYP3A, cum este eritromicina, este de asemenea de așteptat să crească expunerea sistemică la propionat de fluticazonă și riscul reacțiilor adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea reacțiilor adverse sistemice corticosteroidiene.

Salmeterol

Inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450

Administrarea concomitentă de ketoconazol 400 mg (administrat oral, o dată pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat inhalator, de două ori pe zi) la 15 voluntari sănătoși, timp de 7 zile, a condus la o creștere semnificativă a expunerii plasmatice la salmeterol (de 1,4 ori a C_{max} și de 15 ori a ASC). Acest lucru a condus la creșterea incidenței celorlalte reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (de exemplu, prelungirea intervalului QT_c și palpitații), comparativ cu tratamentul numai cu salmeterol sau ketoconazol (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate efecte semnificative clinic asupra tensiunii arteriale, ritmului cardiac, concentrației de glucoză din sânge și concentrației de potasiu din sânge. Administrarea concomitentă de ketoconazol nu a crescut timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al salmeterolului sau acumularea de salmeterol după doze repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol. Este posibil să existe un risc similar de interacțiune cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4 (cum sunt itraconazolul, telitromicina, ritonavirul).

Inhibitori moderați ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450

Administrarea concomitentă de eritromicină (500 mg administrată oral, de trei ori pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat inhalator, de două ori pe zi) la 15 voluntari sănătoși, timp de 6 zile, a condus la o creștere mică, dar nu semnificativă statistic, a expunerii la salmeterol (de 1,4 ori a C_{max} și de 1,2 ori a ASC). Administrarea concomitentă de eritromicină nu a fost asociată cu reacții adverse grave.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există date pentru oameni. Oricum, studiile la animale nu au arătat niciun efect al salmeterolului sau al propionatului de fluticazonă asupra fertilității.

Sarcina

Conform unui număr mare de date (mai mult de 1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale legate de Seretide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea de agoniști β_2 -adrenergici și de glucocorticosteroizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea Seretide în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic matern depășește orice risc potențial la făt.

La gravide trebuie utilizată cea mai mică doză eficace de propionat de fluticazonă pentru a obține controlul adecvat al astmului bronșic.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă salmeterolul și propionatul de fluticazonă/ metabolizii acestora se excretă în laptele uman.

Studiile au arătat că salmeterolul și propionatul de fluticazonă și metabolizii lor se excretă în laptele șobolanilor.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Seretide, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Seretide Diskus nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Deoarece Seretide Diskus conține salmeterol și propionat de fluticazonă, sunt de așteptat să apară aceleași reacții adverse ca tip și severitate ca pentru fiecare substanță în parte. Nu au apărut reacții adverse suplimentare după administrarea simultană a celor două substanțe active.

Evenimentele adverse asociate cu administrarea salmeterol/propionat de fluticazonă sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite în felul următor: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele au fost obținute din datele studiilor clinice. Incidența în grupul placebo nu a fost luată în considerare.

Aparate, sisteme și organe	Evenimente adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Candidoză orală și faringiană	Frecvente
	Pneumonie (la pacienții cu BPOC)	Frecvente ^{1,3,5}
	Bronșite	Frecvente ^{1,3}
	Candidoză esofagiană	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Au fost raportate reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări:	
	Reacții de hipersensibilitate cutanată	Mai puțin frecvente
	Angioedem (în principal edem facial și orofaringian)	Rare
	Simptome respiratorii (dispnee)	Mai puțin frecvente
	Simptome respiratorii (bronhospasm)	Rare
	Reacții anafilactice, incluzând șocul	Rare

Aparate, sisteme și organe	Evenimente adverse	Frecvență
	anafilactic	
Tulburări endocrine	Sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, întârziere a creșterii la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase	Rare ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie Hiperglicemie	Frecvente ³ Mai puțin frecvente ⁴
Tulburări psihice	Anxietate Tulburări de somn Modificări de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie și iritabilitate (mai ales la copii și adolescenți) Depresie, agresivitate (mai ales la copii și adolescenți)	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Tremor	Foarte frecvente ¹ Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă Glaucom Vedere încetșată	Mai puțin frecvente Rare ⁴ Cu frecvență necunoscută ⁴
Tulburări cardiace	Palpitații Tahicardie Aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole) Fibrilație atrială Angină pectorală	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringite Iritație faringiană Răgușeală/ disfonie Sinuzită Bronhospasm paradoxal	Foarte frecvente ^{2,3} Frecvente Frecvente Frecvente ^{1,3} Rare ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Contuzii	Frecvente ^{1,3}
Tulburări musculo-	Crampe musculare	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Evenimente adverse	Frecvență
scheletice și ale țesutului conjunctiv	Fracturi traumatice	Frecvente ^{1,3}
	Artralгии	Frecvente
	Mialгии	Frecvente

1. Reacții adverse raportate frecvent cu placebo
2. Reacții adverse raportate foarte frecvent cu placebo
3. Reacții adverse raportate pe o perioadă de 3 ani într-un studiu cu BPOC
4. Vezi pct. 4.4
5. Vezi pct. 5.1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții adverse asociate tratamentului cu β_2 -agoniști, cum sunt tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării constante.

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată rapidă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea Seretide Diskus trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

Datorită propionatului de fluticazonă, la unii pacienți poate să apară disfonie și candidoză orofaringiană și, rareori, candidoză esofagiană. La acești pacienți, atât răgușeala, cât și incidența candidozei orofaringiene pot fi reduse prin clătirea cu apă a cavității bucale și/sau periajul dinților după inhalarea medicamentului. În timpul tratamentului cu Seretide Diskus, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

Copii și adolescenți

Efectele sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia corticosuprarenalei și întârziere în creștere la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii pot prezenta, de asemenea, anxietate, tulburări de somn și tulburări de comportament, inclusiv hiperactivitate și iritabilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice despre supradozajul cu Seretide, cu toate acestea, date despre supradozajul cu fiecare substanță în parte sunt prezentate mai jos:

Semnele și simptomele în supradozajul cu salmeterol sunt amețeală, creșterea tensiunii sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu Seretide trebuie întreruptă datorită supradozajului componentei β -agoniste a medicamentului, trebuie avută în vedere administrarea de corticoterapie de substituție adecvată. În plus, poate apărea hipokalemia și, prin urmare, trebuie monitorizate valorile potasiului seric. Trebuie luată în considerare refacerea rezervei de potasiu.

Supradozaj acut cu propionat de fluticazonă: Inhalarea acută a unor doze mai mari de propionat de fluticazonă decât cele recomandate poate determina inhibarea temporară a funcției corticosuprarenalei. Aceasta nu necesită intervenție de urgență, având în vedere că funcția corticosuprarenalei revine la nivelul normal în câteva zile, lucru demonstrat prin măsurarea cortizolemiei.

Supradozaj cronic cu propionat de fluticazonă: Trebuie monitorizată funcția la nivel suprarenal și poate fi necesar tratament cu un corticosteroid sistemic. După stabilizare, tratamentul trebuie continuat cu un corticosteroid inhalator, în dozele recomandate. Vezi pct. 4.4: risc de inhibare la nivel suprarenal.

În cazul supradozajului cronic cât și acut cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu Seretide ar trebui continuat cu doze adecvate pentru controlul simptomatologiei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Adrenergice în asociere cu corticosteroizi sau alte medicamente, excluzând anticolinergice, codul ATC: R03AK06.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Seretide Diskus conține salmeterol și propionat de fluticazonă care au mecanisme de acțiune diferite. Mecanismele de acțiune ale celor două medicamente sunt prezentate mai jos.

Salmeterol

Salmeterolul este un agonist β_2 -adrenergic selectiv cu durată lungă de acțiune (12 ore), cu catenă laterală lungă, care se leagă de exo-situsul receptorului.

Salmeterolul asigură un efect bronhodilatator cu durată mai lungă, de cel puțin 12 ore, față de dozele recomandate de agoniști β_2 -adrenergici clasici cu durată scurtă de acțiune.

Propionat de fluticazonă

Propionatul de fluticazonă administrat inhalator în dozele recomandate are acțiune glucocorticoidă antiinflamatorie la nivel pulmonar, având ca rezultat reducerea simptomelor și exacerbărilor astmului bronșic, cu mai puține reacții adverse decât în cazul administrării sistemice a corticosteroizilor.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice cu Seretide la pacienți cu astm bronșic

Un studiu cu durata de 12 luni (Obținerea unui Control Optim al Astmului Bronșic - Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) incluzând 3416 pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent a comparat eficacitatea și siguranța administrării Seretide față de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru obținerea unui nivel prestabilit de control al astmului bronșic. Dozele de tratament au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni, până când s-a atins 'controlul total'** sau până când s-a atins doza maximă admisă în studiu. Studiul GOAL a evidențiat că mai mulți dintre pacienții tratați cu Seretide au obținut controlul simptomatologiei astmului bronșic comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator și acest control a fost atins la o doză mai mică de corticosteroid.

‘Controlul bun’* al astmului bronșic a fost atins mai rapid la pacienții tratați cu Seretide comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator administrat în monoterapie. Timpul necesar pentru ca 50% dintre pacienți să obțină o primă săptămână de ‘control bun’ a fost de 16 zile pentru Seretide comparativ cu 37 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator. Pentru subgrupul de pacienți cu astm bronșic dar care nu au folosit niciodată un steroid, timpul necesar pentru obținerea unei săptămâni de ‘control bun’ a fost de 16 zile pentru Seretide comparativ cu 23 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator.

Rezultatele globale ale studiului au arătat următoarele:

Procentul pacienților cu astm bronșic care ating ‘Control bun’* (CB) și ‘Control total’** (CT) al simptomatologiei după 12 luni de tratament				
Tratament anterior studiului	Salmeterol/ propionat de fluticazonă		Propionat de fluticazonă	
	CB	CT	CB	CT
Fără corticosteroid inhalator (numai cu BADSA - beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune)	78%	50%	70%	40%
Doză mică de corticosteroid inhalator (≤ 500 micrograme DPB - dipropionat de beclometazonă sau echivalentul acesteia /zi)	75%	44%	60%	28%
Doză medie de corticosteroid inhalator (> 500 până la 1000 micrograme DPB sau echivalentul acesteia /zi)	62%	29%	47%	16%
Rezultatele globale din cele trei nivele de tratament	71%	41%	59%	28%

* ‘Control bun’ al astmului bronșic; scor al simptomelor mai mare de 1 (scorul 1 al simptomelor definit ca “simptome cu o durată scurtă în timpul zilei”) mai puțin de sau egal cu 2 zile, utilizare de BADSA mai puțin de sau egal cu 2 zile și mai puțin de sau egal cu 4 ocazii/săptămână, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare sau egal cu 80% din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei.

** ‘Control total’ al astmului bronșic; fără simptome, fără utilizare de BADSA, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare sau egal cu 80% din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei.

Rezultatele acestui studiu demonstrează că Seretide Diskus 50 micrograme/100 micrograme micrograme administrat de două ori pe zi, poate fi avut în vedere ca tratament de întreținere inițial la pacienții cu astm bronșic persistent moderat, pentru care controlul rapid al astmului este esențial (vezi pct. 4.2).

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat cu 318 pacienți cu astm bronșic persistent, cu vârsta ≥18 ani, a evaluat siguranța și tolerabilitatea inhalării a două pufuri de două ori pe zi (doză dublă) de Seretide, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea dozei de Seretide din fiecare concentrație, timp de până la 14 zile, a determinat o creștere mică a evenimentelor adverse asociate β₂-agoniștilor (tremor: un pacient [1%] comparativ cu 0, palpitații: 6 pacienți [3%] comparativ cu 1 [<1%], crampe musculare: 6 pacienți [3%] comparativ cu 1 [<1%]) și o incidență similară a reacțiilor adverse asociate corticosteroizilor inhalatori (de exemplu, candidoză orală: 6 pacienți [6%] comparativ cu 16 [8%], răgușeală: 2 pacienți [2%] comparativ cu 4 [2%]), comparativ cu inhalarea unui puf, de două ori pe zi. Creșterea mică în frecvența reacțiilor adverse asociate β₂-agoniștilor, trebuie luată în considerare dacă medicul hotărăște dublarea dozei de Seretide la pacienții adulți ce necesită tratament suplimentar pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

Studii clinice cu Seretide la pacienți cu BPOC

Studiul TORCH, desfășurat pe o perioadă de 3 ani, a investigat efectul tratamentului cu Seretide Diskus 50/500 micrograme, de două ori pe zi, salmeterol Diskus 50 micrograme de două ori pe zi, propionat de fluticazonă Diskus 500 micrograme de două ori pe zi sau placebo, asupra mortalității de toate cauzele, la pacienții cu BPOC.

Pacienții cu BPOC cu VEMS inițial (pre-bronhodilatator) <60% din valoarea normală prezisă, au fost randomizați pentru medicația descrisă mai sus, în regim dublu-orb. Pe parcursul studiului, pacienților li s-a permis utilizarea terapiei uzuale în BPOC, cu excepția altor corticosteroizi inhalatori, bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune și a corticosteroizilor sistemici, administrați pe termen lung. Statusul de supraviețuitor la 3 ani a fost determinat pentru fiecare pacient, indiferent dacă acesta s-a retras sau nu din grupul de studiu tratat medicamentos. Criteriul principal final de evaluare din studiu a fost reprezentat de reducerea mortalității de toate cauzele, la 3 ani, de către asocierea Seretide comparativ cu placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N = 1521	Propionat de fluticazonă 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Mortalitate de toate cauzele la 3 ani				
Număr de decese (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Rata riscului comparativ cu placebo (ÎÎ) Valoare p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Rata riscului Seretide 50/500 comparativ cu componentele (ÎÎ) Valoarea p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹ Valoare p nesemnificativă după ajustare pentru 2 analize interimare efectuate asupra comparației criteriului final principal de eficacitate printr-o analiză de tip log-rank stratificată în funcție de statusul de fumător.

S-a observat îmbunătățirea ratei de supraviețuire la pacienții tratați cu Seretide comparativ cu placebo, pe parcursul celor 3 ani; totuși, aceasta nu a atins nivelul semnificativ statistic $p \leq 0,05$.

Procentul de pacienți care au decedat de-a lungul celor 3 ani, din cauze legate de BPOC, a fost de 6,0% pentru grupul la care s-a administrat placebo, 6,1% pentru salmeterol, 6,9% pentru propionat de fluticazonă și de 4,7% pentru Seretide.

Seretide a redus semnificativ media exacerbărilor moderate până la severe pe an, comparativ cu tratamentul cu salmeterol, propionat de fluticazonă și placebo (rata medie în grupul cu Seretide a fost 0,85 comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu propionat de fluticazonă și 1,13 în grupul cu placebo). Seretide a redus astfel rata exacerbărilor moderate până la severe cu 25% (ÎÎ 95%: 19%-31%, $p < 0,001$) comparativ cu placebo, 12% comparativ cu salmeterol (ÎÎ 95%: 5%-19%, $p = 0,002$) și 9% comparativ cu propionatul de fluticazonă (ÎÎ 95%: 1%-16%, $p = 0,024$). Salmeterolul și propionatul de fluticazonă au realizat o reducere semnificativă a ratei exacerbărilor comparativ cu placebo cu 15% (ÎÎ 95%: 7%-22%; $p < 0,001$), respectiv cu 18% (ÎÎ 95%: 11%-24%; $p < 0,001$).

Calitatea vieții, legată de starea de sănătate, măsurată cu ajutorul St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a fost îmbunătățită în toate grupurile cu tratament activ comparativ cu placebo. Îmbunătățirea medie de-a lungul celor 3 ani pentru Seretide comparativ cu placebo, a fost de -3,1 unități (ÎÎ 95%: -4,1 până la -2,1; $p < 0,001$), comparativ cu salmeterol a fost de -2,2 unități ($p < 0,001$) și comparativ cu propionat de fluticazonă a fost de -1,2 unități ($p = 0,017$). O reducere de 4 unități este considerată relevantă clinic.

Probabilitatea estimată la 3 ani de a dezvolta pneumonie, raportată ca eveniment advers, a fost de 12,3% pentru placebo, 13,3% pentru salmeterol, 18,3% pentru propionat de fluticazonă și 19,6%

pentru Seretide (rata riscului pentru Seretide comparativ cu placebo: 1,64; ÎI 95%: 1,33-2,01, $p < 0,001$). Nu s-a pus în evidență o creștere a numărului de decese având drept cauză pneumonia; decesele survenite în timpul administrării tratamentului și care au fost raportate având drept cauză principală pneumonia au fost în număr de 7 în grupul la care s-a administrat placebo, 9 în grupul tratat cu salmeterol, 13 în grupul tratat cu propionat de fluticazonă și 8 în grupul tratat cu Seretide. Nu s-a pus în evidență o diferență semnificativă în probabilitatea de a dezvolta fracturi osoase (5,1% placebo; 5,1% salmeterol; 5,4% propionat de fluticazonă și 6,3% Seretide; rata riscului pentru Seretide comparativ cu placebo: 1,22; ÎI 95%: 0,87-1,72; $p = 0,248$).

Studii clinice placebo-controlate, cu durata de 6 și 12 luni, au arătat că utilizarea regulată a Seretide Diskus 50/500 micrograme îmbunătățește funcția pulmonară și reduce dispneea și necesitatea administrării terapiei simptomatice.

Studiile SCO40043 și SCO100250 au fost studii randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu concept identic, ce au evaluat efectul Seretide 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi (doză neaprobată pentru tratamentul BPOC în Uniunea Europeană), comparativ cu salmeterol 50 micrograme (administrat de două ori pe zi) în ceea ce privește rata anuală a exacerbărilor moderate/severe la pacienții cu BPOC cu VEMS sub 50% din estimat și cu antecedente de exacerbări. Exacerbările moderate/severe au fost definite ca agravarea simptomelor ce necesitau tratament cu corticosteroizi orali și/sau antibiotice sau spitalizare.

Studiile au inclus o fază preliminară de 4 săptămâni în timpul căreia toți subiecții au primit salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 în regim deschis pentru standardizarea farmacoterapiei BPOC și pentru stabilizarea bolii, înainte de randomizarea pentru medicația de studiu administrată în regim orb timp de 52 de săptămâni. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 (ITT total $n = 776$) sau salmeterol (ITT total $n = 778$). Înainte de faza preliminară, subiecții au întrerupt medicamentele utilizate anterior pentru BPOC, cu excepția bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea concomitentă a bronhodilatatoarelor inhalatorii cu durată lungă de acțiune (β_2 agoniști și anticolinergice), a medicamentelor de asociere cu ipratropiu/salbutamol, a β_2 agoniștilor administrați pe cale orală, și a preparatelor cu teofilină nu a fost permisă în timpul perioadei de tratament. Corticosteroizii orali și antibioticele au fost permise pentru tratamentul acut al exacerbărilor BPOC cu respectarea unor instrucțiuni specifice de utilizare. Pe întreaga durată a studiilor, subiecții au folosit salbutamol în funcție de necesități.

Rezultatele ambelor studii au evidențiat că tratamentul cu Seretide 50/250 a avut ca rezultat o rată anuală semnificativ mai mică a exacerbărilor BPOC moderate/severe, comparativ cu salmeterol (SCO40043: 1,06 și 1,53 per subiect pe an, respectiv, un raport al ratei de 0,70, ÎI 95%: 0,58 – 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 și 1,59 per subiect pe an, respectiv, un raport al ratei de 0,70, ÎI 95%: 0,58 – 0,83, $p < 0,001$). Constatările în ceea ce privește măsurile de eficacitate secundare (intervalul de timp până la prima exacerbare moderată/severă, rata anuală a exacerbărilor care necesitau administrarea de corticosteroizi orali și valoarea VEMS diminuea (AM), înainte de administrarea dozei) au fost în mod semnificativ în favoarea Seretide 50/250 micrograme (administrat de două ori pe zi) comparativ cu salmeterol. Profilul evenimentelor adverse a fost similar, cu excepția unei incidențe mai mari a cazurilor de pneumonie și a reacțiilor adverse locale cunoscute (candidoză și disfonie) la grupul de tratament cu Seretide 50/250 micrograme (administrat de două ori pe zi) comparativ cu grupul de tratament cu salmeterol. Evenimentele asociate pneumoniei au fost raportate la 55 (7%) dintre subiecții din grupul de tratament cu Seretide 50/250 micrograme (administrat de două ori pe zi) și la 25 (3%) dintre subiecții din grupul de tratament cu salmeterol. Incidența crescută a cazurilor de pneumonie raportate în contextul administrării de două ori pe zi a Seretide 50/250 micrograme are aparent o amploare similară cu incidența raportată în urma tratamentului de două ori pe zi cu Seretide 50/500 micrograme în studiul TORCH.

Astm bronșic

Studiul Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) a fost un studiu de 28 de săptămâni în SUA, care a evaluat siguranța salmeterol comparativ cu placebo adăugat la terapia obișnuită la subiecții adulți și adolescenți. Deși nu au existat diferențe semnificative în obiectivul primar al numărului combinat de decese legate de respirație și experiențe respiratorii care pun viața în pericol, studiul a arătat o creștere semnificativă a deceselor legate de astm la pacienții care au primit salmeterol (13 decese din 13176 de pacienți tratați cu salmeterol față de 3 decese din 13179 pacienți tratați cu placebo). Studiul nu a fost conceput pentru a evalua impactul administrării concomitente de corticosteroizi inhalatori și doar 47% dintre subiecți au raportat utilizarea ICS la momentul inițial.

Siguranța și eficacitatea salmeterolului-FP față de FP în monoterapie în astm

Au fost realizate două studii multi-centru de 26 săptămâni pentru a compara siguranța și eficacitatea salmeterol-FP față de FP singur, unul la subiecții adulți și adolescenți (studiul AUSTRI) și celălalt la subiecții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 4-11 ani (studiul VESTRI). Pentru ambele studii, subiecții înscriși au avut astm bronșic moderat până la sever, cu istoric de spitalizare asociată cu astmul sau exacerbarea astmului bronșic în anul precedent. Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost de a determina dacă adăugarea de LABA la terapia ICS (salmeterol-FP) nu a fost inferioară ICS (FP) în ceea ce privește riscul de evenimente grave legate de astm (spitalizare asociată astmului, intubație endotraheală și moarte). Un obiectiv secundar de eficacitate al acestor studii a fost de a evalua dacă ICS / LABA (salmeterol-FP) a fost superioară terapiei ICS în monoterapie (FP) în ceea ce privește exacerbarea severă a astmului (definită ca deteriorarea astmului care necesită utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru cel puțin 3 zile sau o internare în spitalizare sau vizită în departamentul de urgență din cauza astmului care necesită corticosteroizi sistemici).

Un total de 11.679 și 6.208 subiecți au fost randomizați și au primit tratament în studiile AUSTRI și VESTRI, respectiv. Pentru obiectivul primar de siguranță, sa realizat non-inferioritatea pentru ambele studii (vezi Tabelul de mai jos).

Evenimente serioase legate de astm în studiile AUSTRI și VESTRI de 26 de săptămâni

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP Alone (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP Alone (n = 3,101)
Obiectiv final compus (Spitalizare asociată astmului, intubație endotraheală sau deces)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Raport Salmeterol- FP/pericol de FP (95% ÎI)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Deces	0	0	0	0
Spitalizare asociată astmului	34	33	27	21
Intubare endotraheală	0	2	0	0

a Dacă estimarea superioară de 95% a ÎI pentru riscul relativ a fost mai mică de 2,0, atunci a fost încheiată ne-inferioritatea.

b Dacă estimarea superioară a ÎI 95% pentru riscul relativ a fost mai mică de 2.675, atunci a fost încheiată ne-inferioritatea.

Pentru obiectivul secundar de eficacitate, a fost observată reducerea timpului până la prima exacerbare a astmului pentru salmeterol-FP față de FP în ambele studii, totuși doar AUSTRI a fost semnificativ statistic:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP în monoterapie (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP în monoterapie (n = 3,101)
Număr de subiecți cu exacerbarea astmului	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Raport Salmeterol- FP/pericol de FP (95% ÎI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Copii și adolescenți:

În studiul SAM101667, în care au fost incluși 158 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani care sufereau de astm simptomatic, tratamentul de asociere cu salmeterol/propionat de fluticazonă s-a dovedit a fi la fel de eficient ca dublarea dozei de propionat de fluticazonă în ceea ce privește controlul simptomelor și funcția pulmonară. Acest studiu nu a fost conceput pentru a investiga efectul asupra exacerbărilor.

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni care a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n=257] tratați fie cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/100 sau salmeterol 50 micrograme + propionat de fluticazonă 100 micrograme, ambele administrate de două ori pe zi, ambele brațe de tratament au înregistrat o creștere de 14% a debitului expirator maxim precum și o îmbunătățire a scorului simptomatologiei și a celui privind utilizarea salbutamol ca medicație de salvare. Nu au existat diferențe între cele 2 brațe de tratament. Nu au existat diferențe în ceea ce privește parametri de siguranță între cele două brațe de tratament.

Un studiu randomizat, cu grupuri paralele, cu durata de 12 săptămâni care a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n=203] cu astm bronșic persistent și care prezentau simptomatologie sub tratament cu corticosteroizi inhalatori, a avut ca obiectiv principal siguranța. Copiii au primit tratament fie cu salmeterol/propionat de fluticazonă (50/100 micrograme) sau monoterapie cu propionat de fluticazonă (100 micrograme) de două ori pe zi. Doi copii tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă și 5 copii tratați cu propionat de fluticazonă s-au retras datorită agravării astmului bronșic. După 12 săptămâni, niciunul dintre copiii din fiecare braț de tratament nu au prezentat o rată anormal de scăzută a excreției urinare a cortizolului în 24 de ore. Nu au existat alte diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță între brațele de tratament.

Medicamente care conțin propionat de fluticazonă, în astm în timpul sarcinii

Un studiu retrospectiv observațional de cohortă epidemiologică utilizând înregistrări electronice de sănătate din Marea Britanie a fost efectuat pentru a evalua riscul de MCM după expunerea primului trimestru la FP inhalator în monoterapie și salmeterol-FP comparativ cu non-FP conținând ICS. În acest studiu nu a fost inclus un comparator placebo.

În cadrul coortei de astm bronșic a 5362 de sarcini în primul trimestru ICS, au fost identificate 131 de MCM diagnosticate; 1612 (30%) au fost expuși la FP sau salmeterol-FP din care au fost identificați 42 MCM diagnosticați. Rata de șanse ajustate pentru MCM diagnosticate cu 1 an a fost de 1,1 (95% ÎI: 0,5 - 2,3) pentru femeile expuse FP față de cele non-FP ICS expuse la femei cu astm moderat și 1,2 (95% ÎI: 0,7 - 2,0) astm sever. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește riscul de MCM după expunerea în primul trimestru la FP în monoterapie față de salmeterol-FP. Riscurile absolute ale MCM în straturile de severitate a astmului au variat de la 2,0 la 2,9 la 100 de sarcini expuse la FP, comparabile cu rezultatele unui studiu efectuat la 15,840 sarcini neexpuse la terapiile de astm în baza de date General Practice Research Database (2,8 evenimente MCM la 100 de sarcini).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele de farmacocinetică ale celor două componente sunt prezentate separat.

Salmeterol:

Salmeterolul acționează local la nivel pulmonar, prin urmare concentrațiile plasmatică nu sunt un indicator al efectelor terapeutice. În plus, există date limitate privind farmacocinetica salmeterolului, datorită dificultăților tehnice de dozare a medicamentului în plasmă, ca urmare a concentrațiilor plasmatică mici la doze terapeutice (aproximativ 200 picograme/ml sau mai puțin) realizate după inhalarea dozei.

Propionat de fluticazonă:

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă după administrarea inhalatorie a unei singure doze la voluntarii sănătoși variază între aproximativ 5 și 11% din doza administrată în funcție de dispozitivul de inhalare utilizat. La pacienții cu astm bronșic sau BPOC s-a observat un grad mai mic de expunere sistemică în cazul administrării propionatului de fluticazonă pe cale inhalatorie.

Absorbția în circulația sistemică are loc în principal la nivel pulmonar și inițial este rapidă, iar apoi lentă. Restul dozei administrate inhalator poate fi înghițită, dar contribuie puțin la expunerea sistemică datorită hidrosolubilității mici și metabolizării înaintea intrării în circulația sistemică, cu biodisponibilitate orală mai mică de 1%. Expunerea sistemică crește liniar cu creșterea dozei administrate inhalator.

Distribuția propionatului de fluticazonă este caracterizată prin clearance plasmatic mare (1150 ml/minut), un volum mare de distribuție la starea de echilibru (aproximativ 300 l) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 8 ore.

Legarea de proteinele plasmatică este în proporție de 91%.

Propionatul de fluticazonă este epurat rapid din circulația sistemică, în principal prin metabolizare de către enzima CYP3A4 a citocromului P450 într-un metabolit inactiv, acid carboxilic. În materiile fecale au fost găsiți și alți metaboliți care nu au fost identificați.

Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este nesemnificativ. Mai puțin de 5% din doză se excretă în urină, în principal sub formă de metaboliți. Cea mai mare parte din doză este excretată prin materiile fecale sub formă de metaboliți și medicament nemetabolizat.

Copii și adolescenți

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a utilizat date ce provin din 9 studii clinice controlate ce au utilizat dispozitive diferite (Diskus, inhalator cu doză măsurată), care au inclus 350 de pacienți cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 4 și 77 ani (174 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani) s-a constatat o expunere sistemică mai mare la propionatul de fluticazonă în urma tratamentului cu Seretide Diskus 50/100 comparativ cu propionat de fluticazonă Diskus 100.

Raportul mediei geometrice [Î 90%] pentru comparația dintre Salmeterol/propionat de fluticazonă și propionat de fluticazona Diskus la copii și adolescenți/populația adultă

Tratament (test vs. ref)	Populație	ASC	C_{max}
<i>Salmeterol/propionat de fluticazonă Diskus 50/100 Propionat de fluticazonă Diskus 100</i>	<i>Copii (4-11ani)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Salmeterol/propionat de fluticazonă Diskus 50/100 Propionat de fluticazonă Diskus 100</i>	<i>Adolescenți/Adulti (≥12ani)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Efectul după 21 de zile de tratament cu Seretide Inhaler 25/50 micrograme (2 inhalări de două ori pe zi, cu sau fără dispozitiv de tip „spacer”) sau cu Seretide Diskus 50/100 micrograme (1 inhalare de două ori pe zi) a fost evaluat la 31 de copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani, cu astm bronșic ușor. Expunerea sistemică la salmeterol a fost similară pentru Seretide Inhaler, pentru Seretide Inhaler cu dispozitiv de tip „spacer” și pentru Seretide Diskus (126 pg h/ml [IÎ 95%: 70, 225], 103 pg h/ml [IÎ 95%: 54, 200], și respectiv 110 pg h/ml [IÎ 95%: 55, 219]). Expunerea sistemică la propionatul de fluticazonă a fost similară pentru Seretide Inhaler cu dispozitiv de tip „spacer” (107 pg h/ml [IÎ 95%: 45,7, 252,2]) și Seretide Diskus (138 pg h/ml [IÎ 95%: 69,3, 273,2]), dar mai mic pentru Seretide Inhaler (24 pg h/ml [IÎ 95%: 9,6, 60,2]).

5.3 Date preclinice de siguranță

Singurele probleme legate de siguranța administrării la om rezultate din studiile efectuate la animale cu salmeterol și propionat de fluticazonă administrate separat, au fost efectele asociate unei exacerbări a activității farmacologice ale fiecăreia dintre componente.

În studii de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a demonstrat că glucocorticosteroizii pot să determine malformații (palatoschizis, malformații la nivel osos). Cu toate acestea, rezultatele studiilor experimentale efectuate la animale nu par a fi relevante pentru om căruia i se administrează tratament în dozele recomandate. Studiile efectuate la animale cu salmeterol au demonstrat toxicitate embriofetală numai la doze foarte mari. La șobolan, după administrare concomitentă de salmeterol și propionat de fluticazonă în doze asociate cu apariția anomaliilor, a fost demonstrată o incidență crescută a transpoziției arterei ombilicale și osificării incomplete a osului occipital. Nici salmeterol xinafoat și nici propionat de fluticazonă nu au demonstrat potențial de toxicitate genetică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat (care conține proteine din lapte)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea de inhalat este conținută în blistere incluse într-o folie, având partea inferioară din PVC și partea superioară din folie laminată ce poate fi îndepărtată. Folia care conține blisterele cu pulbere de inhalat este conținută într-un dispozitiv din plastic de culoare violet.

Dispozitivele de inhalat din plastic sunt disponibile în cutii care conțin:

1 dispozitiv de inhalat x 28 doze
sau 1 dispozitiv de inhalat x 60 doze
sau 2 dispozitive de inhalat x 60 doze
sau 3 dispozitive de inhalat x 60 doze
sau 10 dispozitive de inhalat x 60 doze

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seretide Diskus eliberează o pulbere care este inhalată în plămâni. Numărul de doze rămase este afișat de indicatorul special de pe Diskus. Pentru informații detaliate privind administrarea a se vedea Prospectul pentru pacient.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seretide Diskus 50 micrograme/100 micrograme pulbere de inhalat
9570/2017/01-05

Seretide Diskus 50 micrograme/250 micrograme pulbere de inhalat
9571/2017/01-05

Seretide Diskus 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat
9572/2017/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021