

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Seretide Evohaler 25/50 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió  
Seretide Evohaler 25/125 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió  
Seretide Evohaler 25/250 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy, az eszközbe bemért (szelepből kiáramló) adag tartalma:  
25 mikrogramm szalmeterol (szalmeterol-xinafoát formájában) és 50, 125 vagy 250 mikrogramm flutikazon-propionát. Ez 21 mikrogramm szalmeterol és 44, 110 vagy 220 mikrogramm flutikazon-propionát kifűjt (inhalátorból kiáramló) adagnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió.

A tartály fehér vagy csaknem fehér szuszpenziót tartalmaz.

A tartály lila színű műanyag adagolóban van elhelyezve, mely egy porlasztást biztosító szájfeltétet tartalmaz és porvédő kupakkal van lezárva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Seretide Evohaler az asztma rendszeres kezelésére javallt, ha kombinált gyógyszerkészítmény (hosszú hatású béta<sub>2</sub>-agonista és inhalációs szteroid) alkalmazására van szükség:

- a beteg nem kezelhető megfelelően inhalációs szteroiddal és szükség szerint adagolt rövid hatású inhalációs béta<sub>2</sub>-agonistával, vagy
- a beteget már megfelelően kezelték inhalációs szteroiddal és hosszú hatású béta<sub>2</sub>-agonistával egyaránt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

*Adagolás*

Az alkalmazás módja: Inhalációs alkalmazásra.

A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy a Seretide Evohaler-t minden nap alkalmaznia kell a megfelelő hatás eléréséhez, még akkor is, ha tünetmentes.

A kezelőorvosnak rendszeresen ellenőriznie kell a beteg állapotát, hogy továbbra is az optimális erősségű Seretide Evohaler-t kapja-e, és ezen csak orvosi előírásra változtasson. **Az adagot arra a legalacsonyabb dózusra kell beállítani, amellyel a tünetek hatékonyan kontrollálhatók és fenntarthatók. Ha a tünetmentesség a legalacsonyabb hatóanyagtartalmú Seretide Evohaler napi kétszeri adagolásával fenntartható, a következő lépésben megkísérrelhető a csak inhalációs szteroidra történő átállítás.** Másik lehetőség, hogy a hosszú hatású béta<sub>2</sub>-agonistát igénylő beteget naponta egyszer adagolt Seretide Evohaler-re állítják be, ha a kezelőorvos véleménye szerint így biztosítható a betegség kontrollja. Napi egyszeri adagolás esetén, ha a tünetek éjszaka jelentkeznek, a gyógyszert este, amennyiben pedig főleg nappal vannak tünetek, reggel kell adagolni.

A betegnek azt az erősségű Seretide Evohaler-t kell rendelni, amely a betegsége súlyosságának megfelelő mennyiségű flutikazon-propionátot tartalmazza. Megjegyzés: a 25/50 mikrogramm erősségű Seretide Evohaler nem alkalmas súlyos asztmában szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére. Ha egy betegnek az ajánlott adagolási rendtől eltérő adagokra van szüksége, a megfelelő béta<sub>2</sub>-agonista és/vagy kortikoszteroid adagokat kell rendelni.

### **Ajánlott adagolás:**

*Felnőttek és 12 éves vagy idősebb serdülők:*

- Két adag (25 mikrogramm szalmeterol és 50 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.  
vagy
- Két adag (25 mikrogramm szalmeterol és 125 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.  
vagy
- Két adag (25 mikrogramm szalmeterol és 250 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.

Kezdeti fenntartó kezelésre rövid ideig megkísérelhető a Seretide Evohaler-terápia felnőtteknek vagy serdülőknek, közepesen súlyos perzisztáló asztmában (amelynek jellemzője, hogy a betegnek naponta vannak tünetei, naponta igényel készenléti gyógyszert és közepesen súlyos vagy súlyos légáramlás-csökkenése van), amikor gyors asztma-kontroll szükséges. Ezekben az esetekben az ajánlott kezdő adag kétszer 25 mikrogramm szalmeterol és 50 mikrogramm flutikazon-propionát belégzése naponta kétszer. Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell annak lehetőségét, hogy a beteg gyógyszerkezése leszűkíthető -e csak inhalációs kortikoszteroidra. A dóziscsökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése.

Kezdeti fenntartó kezelésként adva, amikor egy-két súlyossági kritérium hiányzott, nem volt egyértelműen előnyösebb, mint az önmagában adott flutikazon-propionát. Egészeben véve, továbbra is a legtöbb beteg részére az inhalációs kortikoszteroid jelenti az első vonalbeli kezelést. A Seretide Evohaler-t nem az enyhe asztma kezdeti kezelésére tervezték. A 25/50 mikrogramm erősségű Seretide Evohaler nem alkalmas súlyos asztmás felnőttek és gyermekek kezelésére. Súlyos asztmásoknál mielőtt bármilyen fix kombináció alkalmazására sor kerülne, ajánlott megállapítani az inhalációs kortikoszteroid megfelelő adagját.

### *Gyermekek*

*4 éves vagy idősebb gyermekek:*

- Két adag (25 mikrogramm szalmeterol és 50 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.

Gyermekek számára a flutikazon-propionát Seretide Evohaler-rel beadható legnagyobb megengedett adagja 100 mikrogramm naponta kétszer.

A Seretide Evohaler biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták (lásd 5.1 pont).

12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nehézséget okozhat összehangolni a belégzést és az eszköz aktiválását. Olyan beteg számára, akinél problémát okoz vagy okozhat az eszköz aktiválásának és a belégzésének az összehangolása, ajánlott a Seretide Evohaler-t egy belégzési segédeszközzel együtt alkalmazni. Egy közelmúltban végzett klinikai vizsgálatból kiderült, hogy a belégzési segédeszközt használó gyermekek hasonló expozíciót értek el, mint a belégzési segédeszközt nem használó felnőttek, illetve a Diskus-t használó gyermekek. Ez igazolja, hogy a belégzési segédeszköz kompenzálja a rossz belégzési technikát (lásd 5.2 pont).

Az inhalátorhoz használható mind a Babyhaler, mind a Volumatic belégzési segédeszköz is. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a különböző belégzési segédeszközök használatával elérhető szisztémás expozíció növekedésének összehasonlításáról (lásd 4.4 pont).

A beteget, illetve gondozóját meg kell tanítani az inhalátor és a belégzési segédeszköz megfelelő használatára és ápolására, valamint ellenőrizni kell a belégzési technikájukat, amely biztosítja, hogy megfelelő mennyiségű gyógyszer jusson be a tüdőbe. **A betegnek ugyanazt a típusú belégzési segédeszközt kell használnia, mivel egyik eszközről a másikra történő áttérés a tüdőbe jutó dózis változását vonhatja maga után (lásd 4.4 pont).**

A belégzési segédeszköz bevezetésének és típusának változtatását követően a legalacsonyabb, de még hatásos dózist újra be kell állítani.

*Speciális betegcsoportok:*

Időskorban vagy károsodott veseműködés esetén nem szükséges az adagolás módosítása. Károsodott májműködésű betegek Seretide Evohaler-kezelésével kapcsolatban nincsenek adatok.

Az alkalmazás módja:

A beteget meg kell ismertetni a készülék használatával (lásd a betegtájékoztatót).

Inhalálás alatt a beteg lehetőleg üljön vagy álljon. Az inhalátort függőleges helyzetben történő alkalmazásra tervezték.

**Az inhalátor ellenőrzése:**

Az első használat előtt a beteg vegye le a védőkupakot, két oldalán gyengén megnyomva, a fémtartályt jól rázza fel, tartsa az inhalátort az ujjai és a hüvelykujja között, úgy, hogy hüvelykujja legyen lent az inhalátor alsó részén, a szájfeltét alatt, és fújjon adagokat a levegőbe, amíg a számláló 120-at mutat, hogy megbizonyosodjon, a készülék megfelelően működik. Az inhalátort minden befűzés előtt fel kell rázni. Ha a beteg egy hétig vagy tovább nem használja az inhalátort, vegye le a védőkupakot, és felrázás után porlasszon két adagot a levegőbe. Minden egyes befűvés után a számláló eggyel kevesebbet jelez.

**Az inhalátor használata:**

1. A beteg vegye le a védőkupakot, két oldalán gyengén megnyomva.
2. Kívül-belül ellenőrizze, hogy a szájfeltét tiszta és nincs benne idegen anyag.
3. A beteg jól rázza fel az inhalátort, biztosítva, hogy minden idegen anyag eltávozzon és a készülék tartalma jól összekeveredjen.
4. A beteg tartsa az inhalátort függőleges helyzetben az ujjai és a hüvelykujja között úgy, hogy hüvelykujja legyen lent, az inhalátor alsó részén, a szájfeltét alatt.
5. A beteg lélegezzen ki kényelmesen, és vegye a szájfeltétet a szájába, a fogai közé, zárja össze körülötte az ajkait. A beteget figyelmeztetni kell, hogy ne harapjon rá a szájfeltétre.
6. Kezdje beszívni a levegőt a száján keresztül és közben nyomja le határozottan az inhalátor tetejét, hogy a gyógyszer egy adagját kibocsássa, egyúttal hosszan és mélyen lélegezzen be.
7. Mialatt visszatartja a lélegzetét, ameddig csak tudja, a beteg vegye ki a szájfeltétet a szájából és vegye le az ujját az inhalátor tetejéről. Tartsa vissza a lélegzetét olyan sokáig, amíg kényelmes.
8. A második befűvés alkalmazásához a beteg tartsa a tartályt függőlegesen és várjon fél percet, mielőtt megismétli a 3.-7. pontokban leírt lépéseket.
9. Használat után azonnal tegye vissza a védőkupakot, erősen megnyomva és visszapattintva eredeti helyzetébe. Ez nem igényel különösebb erőfeszítést, a védőkupaknak magától kell visszapattannia az eredeti helyzetébe.

**FONTOS**

A beteg ne siesse el az 5., 6. és 7. pontban leírtakat. Fontos, hogy a beteg, mielőtt a készüléket működésbe hozza, olyan lassan kezdjen el lélegezni, amennyire csak tud. A beteg az első alkalmazáskor gyakoroljon tükrözést előtt. Ha a készülék tetején vagy a szája szélein pára jelenik meg, akkor újra kell kezdeni a gyógyszer belégzését a 3. ponttól.

A betegnek a gyógyszer minden egyes alkalmazását követően vízzel ki kell öblítenie a száját, ezt a vizet ki kell köpnie, és/vagy fogat kell mosnia az oropharyngealis candidiasis és a rekedtség kockázatának minimalizálása céljából.

A beteg gondoljon a gyógyszer pótlására, ha a számláló 020-at mutat. A számláló leáll 000-nál, amikor az összes ajánlott adag felhasználásra került. Ki kell cserélni az inhalátort, ha a számláló 000-án áll.

A beteg ne próbálja megváltoztatni a számokat a számlálón, vagy levenni a számlálót a fémtartályról. A számláló nem módosítható, és tartósan rögzítve van a tartályon.

**Tisztítás** (a betegtájékoztatóban is megtalálható):

Az inhalátort legalább hetente egyszer meg kell tisztítani.

1. Vegye le a védőkupakot a szájfeltétről.
2. Ne szedje ki a fémtartályt a műanyag burkolatból.
3. Száraz ruhával, papírzsebkendővel vagy vattapamaccsal törölje meg kívül-belül a szájfeltétet és a műanyag burkolatot.
4. Helyezze vissza a szájfeltét védőkupakját. Ez nem igényel különösebb erőfeszítést, a védőkupaknak magától kell visszapattania eredeti helyzetébe.

**A FÉMTARTÁLYT NEM SZABAD VÍZBE TENNI!**

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Nem alkalmazható a Seretide Evohaler akut asztmás rohamok kezelésére; ilyenkor gyors és rövid hatású bronchodilatátorra van szükség. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az ilyen akut asztmás roham oldására alkalmas inhalátorukat mindig tartsák maguknál.

Nem szabad elkezdeni a Seretide Evohaler alkalmazását exacerbatio esetén, vagy amikor a beteg állapota jelentősen rosszabbodik vagy az asztma akutan súlyosbodik.

A Seretide Evohaler-kezelés alatt előfordulhatnak az asztmával kapcsolatos súlyos nemkívánatos események és exacerbatiók. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a Seretide Evohaler-terápia elkezdését követően.

A rohamoldó gyógyszerek (rövid hatású bronchodilatátorok) iránti növekvő igény vagy a rájuk adott csökkent válasz az asztma-kontroll romlását jelzi, és a beteg állapotának orvosi felülvizsgálata szükséges.

Asztmában a kezelés alatt fellépő hirtelen és progresszív állapotromlás veszélyezteti a beteg életét és azonnali orvosi beavatkozást igényel. Mérlegelni kell a szteroid adag emelését.

Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell a Seretide Evohaler adagjának fokozatos csökkentését. A dóziscsökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése. A legalacsonyabb hatásos Seretide Evohaler adagot kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A Seretide Evohaler-kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni az exacerbatio kockázatának lehetősége miatt. Az adag csökkentése alatt orvosi felügyelete szükséges.

Mint minden szteroidot tartalmazó inhalációs gyógyszer, óvatosan adható aktív vagy látens tüdőtuberkulózisban, valamint gombás, vírusos vagy egyéb légúti fertőzésben szenvedő betegeknek. Szükség esetén azonnal megfelelő kezelést kell kezdeményezni.

A Seretide Evohaler ritkán arrhythmia-t okozhat, pl. előfordulhat supraventricularis tachycardia, extrasystolék és pitvarfibrillatio, továbbá magas terápiás adagok alkalmazásakor a szérumban a káliumszint

enyhe és átmeneti csökkenése. A Seretide Evohaler óvatosan adható súlyos cardiovascularis betegségben vagy szívritmuszavarok esetén, továbbá diabetes mellitusban, thyreotoxicosisban vagy kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknek, és azoknak, akik hajlamosak az alacsony szérumszintre.

Nagyon ritkán előfordult a vércukorszint emelkedése (lásd 4.8 pont), amit figyelembe kell venni olyan betegek kezelésekor, akiknek az anamnézisében cukorbetegség szerepel.

Mint más inhalációs terápia esetében is, paradox bronchospasmus fordulhat elő a dózis belégzése után, azonnal fokozódó zihálással és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál gyors hatású bronchodilatátorra, és azonnal kezelni kell. A Seretide Evohaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, valamint szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

A béta<sub>2</sub>-agonista-kezelés farmakológiai mellékhatásai, mint a tremor, palpitatio és fejfájás észlelhetők, de ezek rendszerint átmenetiek és a rendszeres alkalmazás során csökkennek.

Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása során szisztémás hatások előfordulhatnak, különösen nagy adagok hosszan tartó alkalmazásakor. E hatások előfordulásának valószínűsége sokkal kisebb inhalációs kezelés esetén, mint *per os* alkalmazott kortikoszteroidok esetében. A lehetséges szisztémás mellékhatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése, cataracta, glaucoma, és ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót vagy agressziót (különösen gyermekeknél) (lásd a „Gyermekek és serdülők” alfejezetet lentebb, az inhalációs kortikoszteroidok szisztémás hatásairól gyermekekben és serdülőkben). **Ezért fontos, hogy a beteg állapotát rendszeresen ellenőrizzék, és az inhalációs kortikoszteroidot az asztma megfelelő kontrollját biztosító legalacsonyabb adagra állítsák be.**

Inhalációs szteroidok nagy adagjainak tartós alkalmazása mellékvesekéreg-szuppressziót és akut adrenális krízist okozhat. Nagyon ritka esetekben 500 és 1000 mikrogramm közötti flutikazon-propionát adagok esetén is észleltek mellékvesekéreg-szuppressziót és akut adrenális krízist. A potenciálisan akut adrenális krízist kiváltó helyzetek közé tartoznak a traumák, műtétek, fertőzések vagy a gyors dóziscsökkenés. A tünetek jellemzően bizonytalanok és a következők lehetnek: anorexia, hasi fájdalom, testtömegcsökkenés, fáradtság, fejfájás, hányinger, hányás, hypotensio, csökkenő tudatszint, hypoglykaemia és görcsrohamok. Mérlegelni kell a kiegészítő szisztémás kortikoszteroid-adagolást stresszhelyzetekben és elektív műtéti beavatkozások esetén.

Mivel a tüdőből nagy a szalmeterol és a flutikazon-propionát szisztémás felszívódása, a belégzési segédeszköz használata növelheti a tüdőbe jutó gyógyszer mennyiségét. Gondolni kell arra, hogy így esetleg növekedhet a szisztémás mellékhatások veszélye. Egyszeri dózisu farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát szisztémás expozíciója akár kétszeresére növelhető, amennyiben a Seretide Evohaler-t Babyhaler-rel használják a Volumatic készülékhez viszonyítva.

Az inhalációs flutikazon-propionát terápia előnye, hogy minimálisra csökkenti az orális szteroidigényt, azonban az orális szteroidról való átállás esetén a mellékvesekéreg-kapacitás csökkenésének a kockázata jó ideig fennáll. Ezért ezeket a betegeket különös gondossággal kell kezelni és a mellékvesekéreg-funkciót rendszeresen ellenőrizni kell. Azok a betegek, akik korábban nagy dózisu sürgősségi szteroid-kezelésben részesültek, ugyancsak veszélyeztetve lehetnek. A reziduális károsodás kockázatára mindig gondolni kell a valószínűleg stresszhatást kiváltó sürgősségi és elektív beavatkozást igénylő helyzetekben, és mérlegelni kell a megfelelő kortikoszteroid-kezelést. A mellékvesekéreg-károsodás mértékétől függően szakember tanácsára is szükség lehet az elektív beavatkozás előtt.

A ritonavir jelentősen megemelheti a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Ezért egyidejű alkalmazásuk kerülendő, kivéve, ha annak potenciális előnye nagyobb, mint a szisztémás kortikoszteroid-mellékhatások kockázata. Akkor is fokozódik a szisztémás mellékhatások kockázata,

ha a flutikazon-propionátot más erős CYP3A-inhibitorokkal kombinálják (lásd 4.5 pont).

Egy 3 éves klinikai vizsgálatban, amelyben krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő beteget vizsgáltak, gyakrabban fordult elő alsó légúti fertőzés (főként pneumonia és bronchitis) a Diskus formájában szalmeterol/flutikazon-propionát fix-kombinációs terápiában részesülők között, a placebohoz viszonyítva (lásd 4.8 pont). Egy 3 éves COPD vizsgálatban az idősebb betegek, az alacsonyabb testtömeg-indexű ( $< 25\text{kg/m}^2$ ) betegek, valamint a nagyon súlyos állapotú betegek (a  $\text{FEV}_1 < 30\%$  a várhatóhoz képest) esetében volt a legnagyobb a pneumonia kialakulásának a kockázata, függetlenül a terápiától. Az orvosnak mindig gondolnia kell COPD-s betegeknél a pneumonia és más alsó légúti fertőzés kialakulásának lehetőségére, mivel a pneumonia és az exacerbatiók tünetei gyakran fedik egymást. Ha a súlyos COPD-ben szenvedő betegnél pneumonia alakul ki, a Seretide Evohaler-kezelést újra kell értékelni. A Seretide Evohaler-kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták COPD-ben, ezért a Seretide Evohaler nem javasolt COPD kezelésére.

Szisztémás ketokonazol egyidejű alkalmazása jelentősen fokozza a szalmeterol szisztémás expozícióját. Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek szisztémás mellékhatások (pl. a QTc-intervallum megnyúlása és palpitációk). Ezért kerülendő egyidejű alkalmazása ketokonazzal vagy más erős CYP3A4-inhibitorokkal, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterol-kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges nagyobb kockázatát (lásd 4.5 pont).

Látászavart jelentettek szisztémás és helyi kortikoszteroidok alkalmazásakor. Ha egy beteg olyan tüneteket észlel, mint homályos látás vagy más látászavar, forduljon szemészorvoshoz a lehetséges okok kivizsgálása érdekében, amelyek lehetnek cataracta, glaucoma vagy ritka betegségek, mint a centralis serosus chorioretinopathia (CSCR) amelyeket szisztémás és helyi kortikoszteroidok alkalmazása után jelentettek.

#### Gyermekek és serdülők

Különösen veszélyeztetettek lehetnek a nagy flutikazon-propionát adagokkal (rendszerint  $\geq 1000$  mikrogramm/nap) kezelt gyermekek és 16 éves kor alatti serdülők. Szisztémás hatások előfordulhatnak, különösen nagy adagok hosszan tartó alkalmazásakor. A lehetséges szisztémás hatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, akut adrenális krízis, valamint a gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása és ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót vagy agressziót. Mérlegelni kell a gyermek- vagy serdülőkorú beteg gyermektüdőgyógyász szakorvoshoz utalását.

Inhalációs kortikoszteroiddal tartósan kezelt gyermekek testmagasságát tanácsos rendszeresen ellenőrizni. **Az inhalációs kortikoszteroidot az asztma megfelelő kontrollját biztosító legalacsonyabb adagra kell beállítani.**

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A béta-adrenerg-blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a szalmeterol hatását. Kerülni kell mind a nem-szelektív, mind a szelektív béta-blokkolók alkalmazását, hacsak kényszerítő körülmények nem indokolják.

A béta<sub>2</sub>-agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát eredményezhet. Fokozott óvatosság ajánlott akut, súlyos asztmában, mert ezt a hatást potencírozhatja a xantin-származékokkal, szteroidokkal és diuretikumokkal végzett egyidejű kezelés.

Egyéb béta-adrenerg készítmények egyidejű alkalmazása potenciálisan additív hatású lehet.

#### Flutikazon-propionát

Szokásos körülmények között a belégzés után a plazma flutikazon-propionát koncentrációja alacsony, a bélben és epében a CYP3A4 enzimen történő, nagymértékű *first-pass* metabolizmus és a magas

szisztémás clearance miatt. Ezért nem valószínű, hogy a flutikazon-propionát klinikailag szignifikáns interakciókat okozna.

Egy egészséges önkénteseken intranasalisan adott flutikazon-propionáttal végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban kimutatták, hogy naponta kétszer 100 mg ritonavir (mely nagyon erős CYP3A4-inhibitor) többszázszorosára emelte a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját, ami a szérumban a kortizol koncentrációjának jelentős csökkenéséhez vezet. Az inhalációs flutikazon-propionáttal kapcsolatban nincsenek adatok, de a flutikazon-propionát plazmaszintek jelentős emelkedése várható. Cushing-szindróma és mellékvesekéreg-szuppresszió esetenként előfordult. Ezen kombináció alkalmazását kerülni kell, kivéve, ha annak előnye ellensúlyozza a szisztémás glükokortikoid-mellékhatások megnövekedett kockázatát.

Egy egészséges önkénteseken végzett kis vizsgálatban a kissé gyengébb CYP3A-inhibitor ketokonazol mellett 150%-kal emelkedett a flutikazon-propionát-expozíció egyszeri belélegzés után. Ennek eredményeként a plazma kortizolszint nagyobb mértékben csökkent, mint az önmagában adott flutikazon-propionát esetében. Más erős CYP3A-inhibitorokkal, mint pl. itrakonazzal és kobicisztáttartalmú készítményekkel, illetve közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal, mint pl. az eritromicinnel, történő egyidejű alkalmazás esetén ugyancsak várható a szisztémás flutikazon-propionát-expozíció növekedése és a szisztémás mellékhatások kockázata. Kerülni kell ezeket a kombinációkat, kivéve, ha az előnyös hatás meghaladja a szisztémás kortikoszteroid-mellékhatások fokozott kockázatát. Ebben az esetben a betegeket monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid mellékhatások.

### Szalmeterol

#### Erős CYP3A4-inhibitorok

Ketokonazol (400 mg *per os* naponta egyszer) és szalmeterol (50 mikrogramm naponta kétszer inhalálva) együttdadása 7 napon át, 15 egészséges önkéntesnél jelentősen megnövelte a plazma szalmeterol-expozíciót (1,4-szeres  $C_{max}$ , 15-szörös AUC-érték). Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek a szalmeterol szisztémás mellékhatásai (pl. a QTc-intervallum megnyúlása és palpitiók), mint az önmagában alkalmazott szalmeterol- vagy ketokonazol-kezelés esetében (lásd 4.4 pont).

Nem észleltek klinikailag jelentős hatásokat a vérnyomásra, a pulzusra, a vércukor- és a szérumban a káliumszintekre. Ketokonazol egyidejű alkalmazása nem növelte meg a szalmeterol eliminációs felezési idejét, és nem fokozta a szalmeterol felhalmozódását ismételt adagolás esetén.

Ketokonazol egyidejű alkalmazása kerülendő, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterol-kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges nagyobb kockázatát. Valószínűleg hasonló a kockázata a kölcsönhatásnak más erős CYP3A4-inhibitorokkal is (pl. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

#### Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok

Eritromicin (500 mg *per os* naponta háromszor) és szalmeterol (50 mikrogramm naponta kétszer inhalálva) együttdadása 6 napon át, 15 egészséges önkéntesnél csekély, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben fokozta a szalmeterol expozícióját (1,4-szeres  $C_{max}$ , 1,2-szeres AUC-érték). Egyidejű alkalmazása eritromicinnel nem járt együtt súlyos mellékhatásokkal.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre. Mindazonáltal, állatkísérletekben a szalmeterol vagy a flutikazon-propionát nem mutatott termékenységre gyakorolt hatást.

### Terhesség

A terhes nőknél történő alkalmazás tekintetében rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy a Seretide Evohaler-nek nincsen malformatív

vagy magzati/neonatalis toxikus hatása. Állatkísérletek során a béta<sub>2</sub>-adrenoreceptor-agonisták és a glükokortikoidok alkalmazása után reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Seretide Evohaler alkalmazása terhes nőknél csak akkor mérlegelhető, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

Terhes nők kezelésére a flutikazon-propionátot a megfelelő asztma-kontroll fenntartásához elegendő legkisebb adagban kell alkalmazni.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát, valamint metabolitjaik kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe.

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát, valamint metabolitjaik kiválasztódnak a laktáló patkányok tejébe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Seretide Evohaler alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Seretide Evohaler nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A Seretide Evohaler szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz, az ezekre jellemző típusú és súlyosságú mellékhatásokkal lehet számolni. A két gyógyszer egyidejű alkalmazása során ezektől eltérő, egyéb nemkívánatos hatásokat nem észleltek.

A szalmeterol/flutikazon-propionát kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos hatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint vannak csoportosítva. A gyakoriság osztályozása a következő:

nagyon gyakori: (≥ 1/10),

gyakori: (≥ 1/100 - < 1/10),

nem gyakori: (≥ 1/1000 - < 1/100),

ritka: (≥ 1/10 000 - < 1/1000),

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A gyakorisági adatok klinikai vizsgálatokban nyert adatokból származnak. A placebo csoportban történő előfordulást nem vették figyelembe.

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Száj- és torok-candidiasis	Gyakori
	Pneumonia	Gyakori <sup>1,3</sup>
	Bronchitis	Gyakori <sup>1,3</sup>
	Nyelőcső-candidiasis	Ritka



Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók a következő megjelenési formákban: Túlérzékenységi bőrreakciók  Angiooedema (főként facialis és oropharyngealis oedema)  Légúti tünetek (dyspnoe)  Légúti tünetek (bronchospasmus)  Anaphylaxiás reakciók, köztük anaphylaxiás shock	Nem gyakori  Ritka  Nem gyakori  Ritka  Ritka
Endokrin betegségek és tünetek	Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése	Ritka <sup>4</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia  Hyperglykaemia	Gyakori <sup>3</sup>  Nem gyakori <sup>4</sup>
Pszichiátriai kórképek	Szorongás  Alvászavarok  Magatartás-változások, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást és irritabilitást (elsősorban gyermekeknél)  Depresszió, agresszió (túlnyomóan gyermekkorban)	Nem gyakori  Nem gyakori  Ritka  Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás  Tremor	Nagyon gyakori <sup>1</sup>  Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Cataracta  Glaucoma  Homályos látás (lásd még 4.4 pont)	Nem gyakori  Ritka <sup>4</sup>  Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio  Tachycardia  Arrhythmia (supraventricularis tachycardia, extrasystolia)  Pitvarfibrillatio  Angina pectoris	Nem gyakori  Nem gyakori  Ritka  Nem gyakori  Nem gyakori

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori <sup>2,3</sup>
	Torokirritáció	Gyakori
	Rekedtség/dysphonia	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori <sup>1,3</sup>
	Paradox bronchospasmus	Ritka <sup>4</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Contusio	Gyakori <sup>1,3</sup>
A csont- izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök	Gyakori
	Traumás törések	Gyakori <sup>1,3</sup>
	Arthralgia	Gyakori
	Myalgia	Gyakori

1. Placebóval gyakran észlelték
2. Placebóval nagyon gyakran észlelték
3. Egy COPD vizsgálatban 3 év alatt észlelték
4. Lásd 4.4 pont

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A béta<sub>2</sub>-agonisták farmakológiai mellékhatásai, mint a tremor, palpitió és fejfájás, előfordultak, de inkább átmenetiek voltak, és enyhültek a rendszeres gyógyszeresedés során.

Mint más inhalációs terápia esetében is, paradox bronchospasmus fordulhat elő az adag belégzése után, azonnal fokozódó zihálással és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál gyors hatású bronchodilatátorra, és azonnal kezelni kell. A Seretide Evohaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, valamint szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

A flutikazon-propionát összetevő miatt rekedtség, valamint száj-, torok és ritkán nyelőcső-candidiasis (soor) egyes esetekben előfordulhat. Mind a rekedtség, mind a száj- és torok-candidiasis előfordulása csökkenthető a száj vízzel történő kiöblítésével és/vagy fogmosással a gyógyszer alkalmazását követően. A szimptomás száj- és torok-candidiasis lokális antifungális szerekekkel kezelhető, a Seretide Evohaler-terápia folytatása mellett.

#### Gyermekek és serdülők

A lehetséges szisztémás hatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása (lásd 4.4 pont). Gyermekeknél emellett előfordulhat szorongás, alvászavarok és magatartás-változások, beleértve a hiperaktivitást és irritabilitást, depressziót és agressziót is.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

**Magyarország**

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

**4.9 Túladagolás**

A Seretide Evohaler túladagolásáról nincsenek klinikai adatok, míg a szalmeterol és a flutikazon-propionát túladagolásával kapcsolatban a következő adatok állnak rendelkezésre.

A szalmeterol-túladagolás tünetei: szédülés, a szisztolés vérnyomás fokozódása, tremor, fejfájás és tachycardia. Ha a Seretide Evohaler-kezelést a béta-agonista komponens túladagolása miatt kell leállítani, gondolni kell a szteroid megfelelő pótlására. Ezen felül hypokalaemia fordulhat elő, ezért a káliumszintet rendszeresen ellenőrizni kell. Mérlegelendő a káliumpótlás.

Akut túladagolás: Az ajánlottnál nagyobb flutikazon-propionát adagok akut belégzése a mellékvesekéreg működésének átmeneti szuppresszióját okozhatja. Ez nem igényel sürgős beavatkozást, mivel a mellékvesekéreg működése néhány nap alatt rendeződik, amit a plazma kortizolszintek mérésével igazoltak.

Az inhalációs flutikazon-propionát krónikus túladagolása: a mellékvesekéreg-kapacitás monitorozására és szisztémás kortikoszteroid-kezelésre lehet szükség. Mihelyt a beteg állapot stabilizálódott egy inhalációs kortikoszteroid javallott adagjával kell folytatni a kezelést. Lásd 4.4 pont: a mellékvesekéreg-szuppresszió veszélye.

A flutikazon-propionát akut illetve krónikus túladagolása esetén a Seretide Evohaler-kezelést a tünetek enyhítésére elegendő adaggal kell folytatni.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK****5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Adrenerg szerek kombinációi kortikoszteroidokkal és egyéb szerekkel, az antikolinerg szerek kivételével.

ATC kód: R03A K06

**Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások**

A Seretide Evohaler szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz, melyeknek hatásmechanizmusa eltérő.

A két szer hatásmechanizmusa a következő:

**Szalmeterol**

A szalmeterol szelektív, hosszú hatású (12 óra) béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonista, amelynek hosszú oldallánca a receptor külső feléhez kötődik.

A szalmeterol tartósabb (legalább 12 órás) bronchodilatációt biztosít, mint a rövid hatású béta<sub>2</sub>-agonisták ajánlott adagja.

**Flutikazon-propionát**

A flutikazon-propionát inhalációban alkalmazva, terápiás adagokban gyulladáscsökkentő hatást fejt ki a tüdőben és így csökkenti az asztmás tüneteket és az exacerbációk gyakoriságát, kevesebb mellékhatással, mint a szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidok.

***Klinikai hatásosság és biztonságosság***

### Seretide klinikai vizsgálatok asztmában

Egy 12 hónapos vizsgálatban (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) 3416 felnőtt és serdülőkorú perzisztáló asztmás betegen hasonlították össze a Seretide és az önmagában adott inhalációs szteroid (ICS-flutikazon-propionát) hatásosságát és biztonságosságát, hogy meghatározzák, elérhetőek voltak-e az asztma kezelésének céljai. A kezelés folyamán 12 hetenként lépcsőzetesen emelték az adagot, amíg elérték a „teljes kontrollt”\*\* vagy eljutottak a vizsgálati gyógyszer legmagasabb adagjáig. A GOAL vizsgálat azt mutatta, hogy a Seretide-del kezelt betegek közül többen érték el az asztmakontrollt, mint a csak ICS-t kapó betegek között, és ezt a kontrollt alacsonyabb kortikoszteroid adag mellett érték el.

A jó asztmakontrollt (*well controlled asthma*) Seretide-del gyorsabban érték el, mint az önmagában adott ICS-sel. Az első egyéni jól kontrollált hét eléréséhez szükséges kezelési idő a betegek 50%-ánál 16 nap volt Seretide-del, összehasonlítva az ICS-csoport 37 napjával. A szteroid-naív asztmások csoportjában az egyéni, jól kontrollált hét eléréséhez szükséges kezelési idő a Seretide-kezeléssel 16 nap volt, összehasonlítva az ICS-csoport 23 napjával.

A vizsgálat összegzett eredményei a következők:

<b>A *jól kontrollált asztma (JK) és **teljesen kontrollált (TK) asztma szintjét elérő betegek százalékos aránya 12 hónap alatt</b>				
<b>Vizsgálat előtti kezelés</b>	<b>Szalmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>JK</b>	<b>TK</b>	<b>JK</b>	<b>TK</b>
<b>ICS nélkül (csak SABA)</b>	78%	50%	70%	40%
<b>Kis dózisú ICS (napi ≤ 500 mikrogramm BDP vagy annak megfelelő)</b>	75%	44%	60%	28%
<b>Közepes dózisú ICS (&gt; 500-1000 mikrogramm BDP vagy annak megfelelő)</b>	62%	29%	47%	16%
<b>A három kezelési szint összesített eredményei</b>	71%	41%	59%	28%

\* „Jól kontrollált” asztma; legfeljebb két nap 1-nél nagyobb tüneti pontszámmal (az 1 tüneti pontszám definíciója: „egy nap alatt egyetlen rövid időszakon át jelentkező tünetek”), rövid hatású béta-agonista (SABA)-használat legfeljebb 2 napon és legfeljebb heti 4 alkalommal, 80% vagy nagyobb várt reggeli kilégzési csúcsáramlás, nincsenek éjszakai felébredések, nincsenek exacerbációk és mellékhatások, amelyek szükségessé tennék a terápia megváltoztatását.

\*\* „Teljesen kontrollált” asztma; nincsenek tünetek, nincs SABA-használat, 80% vagy nagyobb várt reggeli kilégzési csúcsáramlás, nincsenek éjszakai felébredések, nincsenek exacerbációk és mellékhatások, amelyek szükségessé tennék a terápia megváltoztatását.

Ennek a vizsgálatnak az eredményei arra utalnak, hogy a naponta kétszer 50/100 mikrogramm Seretide Evohaler mérlegelhető, mint elsőként alkalmazott fenntartó kezelés közepesen súlyos perzisztáló asztmában olyan betegeknél, akiknél nagyon fontos a gyors asztma-kontroll (lásd 4.2 pont).

Egy kettős-vak, randomizált, parallelcsoportos vizsgálatban, amelyben 318 perzisztáló asztmában szenvedő 18 éves vagy idősebb beteget vontak be, a két héten keresztül naponta kétszer két belégzéssel (kétszeres adag) alkalmazott Seretide Evohaler biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték. A vizsgálat azt mutatta, hogy ha a befúvások számát megkétszerezték legfeljebb 14 napig, mindegyik hatáserősségű Seretide Evohaler esetében kissé emelkedett a béta-agonistákra jellemző mellékhatások gyakorisága, összehasonlítva a napi kétszer 1 befúvással (tremor: 1 beteg [1%] vs. 0, palpitió: 6 [3%] vs. 1 [< 1%], izomgörcs: 6 [3%] vs. 1 [< 1%]), az inhalációs kortikoszteroidokra jellemző mellékhatások előfordulása pedig hasonló volt (pl. orális candidiasis: 6 [6%] vs. 16 [8%], rekedtség: 2 [2%] vs 4 [2%]). Figyelembe kell tehát venni a béta-agonistákra jellemző mellékhatások gyakoriságának kis emelkedését abban az esetben, amikor az orvos az adag megkétszerezését fontolgatja olyan betegnél, akinek rövid időtartamú (legfeljebb 14 napos) kiegészítő inhalációs kortikoszteroid-terápia hozzáadására van szüksége.

### **Asztma**

Szalmeterollal végzett multicentrikus klinikai vizsgálat asztmás betegek bevonásával: Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

A Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) egy 28 hetes, USA-ban végzett vizsgálat volt, amely felnőtt és serdülőkorú betegeken placebóval összehasonlítva értékelte a szalmeterol biztonságosságát, a szokásos kezeléshez hozzáadva. Bár nem találtak szignifikáns különbségeket a légzőszervi eredetű halálozások és a légzőszervi eredetű életveszélyes események elsődleges végpontjának kombinált számában, a vizsgálat szignifikáns emelkedést mutatott a szalmeterolt kapó betegeknél az asztmával kapcsolatos halálozások számában (13 176 szalmeterollal kezelt beteg körében 13, míg 13 179 placebót kapó beteg körében 3 haláleset). A vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy értékelje az inhalációs kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásának hatását, és a vizsgálat indulásakor csak a betegek 47%-ánál jegyezték fel az ICS-használatot.

A szalmeterol-FP és FP-monoterápia biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítása asztmában

Két multicentrikus, 26 hetes vizsgálatot végeztek a szalmeterol-FP és az FP-monoterápia biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítására; az egyiket felnőtt és serdülő betegeken (AUSTRI vizsgálat), míg a másikat 4-11 éves gyermek betegeken (VESTRI vizsgálat). Mindkét vizsgálatban a beválogatott betegek közepesen súlyos, illetve súlyos, perzisztáló asztmában szenvedtek, és kórtörténetükben az előző évben asztmával összefüggő hospitalizáció, illetve az asztma exacerbatiója szerepelt. Mindkét vizsgálat elsődleges célja annak meghatározása volt, hogy a LABA ICS-kezeléshez (szalmeterol-FP) történő hozzáadása non-inferior („nem rosszabb, mint”) volt-e az ICS (FP)-monoterápiához képest a súlyos, asztmával összefüggő nemkívánatos események (asztmával kapcsolatos hospitalizáció, endotrachealis intubáció és halál) kockázatának vonatkozásában. E vizsgálatok másodlagos hatásossági célkitűzése annak értékelése volt, hogy az ICS/LABA (szalmeterol-FP)-kezelés jobb volt-e az ICS (FP) monoterápiához képest a súlyos asztma exacerbatiók (definíció: az asztma legalább 3 napon át tartó szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő romlása, vagy szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő asztma miatti kórházi kezelés, illetve sürgősségi osztályra történő beszállítás) vonatkozásában.

Összesen 11 679 beteget randomizáltak az AUSTRI, illetve 6208 beteget a VESTRI vizsgálatban. Az elsődleges biztonságossági végpont vonatkozásában non-inferioritást értek el mindkét vizsgálatban (lásd az alábbi táblázatot).

Asztmával összefüggő súlyos nemkívánatos események a 26 hetes AUSTRI és VESTRI vizsgálatban

	AUSTRI		VESTRI	
	Szalmeterol-FP (n = 5834)	FP-monoterápia (n = 5845)	Szalmeterol-FP (n = 3107)	FP-monoterápia (n = 3101)
Összetett végpont (asztmával kapcsolatos hospitalizáció, endotrachealis intubáció vagy halál)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Szalmeterol-FP/FP kockázati arány (95% CI)	1029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Halál	0	0	0	0
Asztmával kapcsolatos hospitalizáció	34	33	27	21
Endotrachealis intubáció	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ha a relatív kockázat becslésére használt 95% CI felső határérték kisebb volt, mint 2,0, ez esetben non-inferioritást állapítottak meg.

<sup>b</sup> Ha a relatív kockázat becslésére használt 95% CI felső határérték kisebb volt, mint 2,675, ez esetben non-inferioritást állapítottak meg.

A másodlagos hatásossági végpont esetében, mindkét vizsgálatban az első asztma-exacerbációig terjedő időtartam csökkenését észlelték a szalmeterol-FP esetében az FP monoterápiával való

összehasonlításban, amely azonban csak az AUSTRI vizsgálat esetében volt statisztikailag szignifikáns:

	AUSTRI		VESTRI	
	Szalmeterol-FP (n = 5834)	FP-monoterápia (n = 5845)	Szalmeterol-FP (n = 3107)	FP-monoterápia (n = 3101)
Asztma-exacerbatiót elszenvedett betegek száma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Szalmeterol-FP/FP kockázati arány (95% CI)	0,787 (0,698-0,888)		0,859 (0,729-1,012)	

### Gyermekek és serdülők

Az SAM101667 vizsgálatban, amelyben 158, 6-16 éves, szimptomatikus asztmában szenvedő gyermek vett részt, a szalmeterol/flutikazon-propionát kombináció ugyanolyan hatásos volt a tünetek kontrollálása és a tüdőfunkció vonatkozásában, mint a flutikazon-propionát kétszeres adagja. Ezt a vizsgálatot nem tervezték az exacerbációkra gyakorolt hatás tanulmányozására.

Egy vizsgálatban, amelyben 4-11 éves gyermekeket [n= 428] randomizáltak, egy 12 hetes kezelési időszakban a szalmeterol/flutikazon-propionát DISKUS-t (50/100 mikrogramm, egy befűvés naponta kétszer) hasonlították össze a szalmeterol/flutikazon-propionát EVOHALER-rel (25/50 mikrogramm, két befűvés naponta kétszer). A reggeli csúcsáramlás 1.-12. hét közötti átlagértékének a kiindulási értékhez viszonyított változásának korrigált átlagértéke a DISKUS-csoportban 37,7 l/perc, míg az EVOHALER-csoportban 38,6 l/perc volt. Mindkét csoportban észleltek javulást a készenléti gyógyszerek szükségességében, valamint a tünetmentes napok és éjszakák számában.

Egy multicentrikus, 8 hetes, kettős-vak vizsgálatot végeztek a szalmeterol-FP adagolt inhalációs por (25/50 mikrogramm, 1 vagy 2 inhalálás naponta kétszer) illetve az önmagában alkalmazott FP (50 mikrogramm, 1 vagy 2 inhalálás naponta kétszer) biztonságosságának és hatásosságának vizsgálata céljából csecsemő-, illetve kisgyermekkorú asthma bronchialeban szenvedő (6 hónapos – 4 éves) japán gyermekeken. A vizsgálat kettős-vak periódusát a szalmeterol-FP kombinációra randomizált betegek 99%-a (148/150), illetve az önmagában FP-ra randomizált betegek 95%-a (142/150) fejezte be. A szalmeterol-FP adagolt inhalációs porral (25/50 mikrogramm, 1 vagy 2 inhalálás, naponta kétszer) végzett hosszú távú kezelés biztonságosságát egy 16 hetes időtartamú, nyílt elrendezésű kiterjesztéses kezelési időszakban értékelték. A betegek 93%-a (268/288) fejezte be a kiterjesztéses kezelési időszakot. A vizsgálat nem teljesítette az elsődleges hatásossági végpontot, a az összesített asztma tüneti pontszám átlagos változását a kiindulási értékhez képest (kettős-vak periódus). Nem igazoltak statisztikailag szignifikáns szuperioritást a szalmeterol-FP számára az önmagában adott FP-hez képest (95% CI: -2,47; 0,54; p = 0,206). Nem volt nyilvánvaló különbség a szalmeterol-FP és az önmagában alkalmazott FP biztonságossági profiljában (8 hetes kettős-vak periódus); ezen túlmenően a 16 hetes nyílt elrendezésű, kiterjesztéses periódusban a szalmeterol-FP alkalmazása során nem azonosítottak új biztonságossági szignálokat. A szalmeterol-FP alkalmazásával kapcsolatos hatásossági és biztonságossági adatok azonban nem elegendőek az előny-kockázat arány megállapításához 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

### A flutikazon-propionát-tartalmú gyógyszerek alkalmazása asztmában a terhesség során

Egy obszervációs, retrospektív, epidemiológiai kohorsz vizsgálatot végeztek, az Egyesült Királyságból származó elektronikus egészségügyi dokumentáció felhasználásával, az első trimeszterben történt inhalációs FP-monoterápiás vagy szalmeterol-FP-expozíciót követő, súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatának értékelésére, az FP-t nem tartalmazó ICS-kezelésekkel összehasonlítva. Ebben a vizsgálatban komparátorként nem alkalmaztak placebót.

Az 5362 első trimeszterben ICS-expozícióban részesülő asztmás beteg kohorszában 131 diagnosztizált súlyos veleszületett fejlődési rendellenességet azonosítottak; 1612 (30%) esetben FP- vagy szalmeterol-FP-expozíció történt, ezekből 42 esetben diagnosztizáltak súlyos veleszületett fejlődési rendellenességet. Az 1 éves életkorig diagnosztizált súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek korrigált esélyhányadosa 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) volt az FP-expozícióban részesült közepesen súlyos

asztmás nőknél az FP-t nem tartalmazó ICS-expozícióban részesülőkhöz képest; ugyanez 1,2 (95% CI: 0,7–2,0) volt a jelentős vagy súlyos asztmában szenvedő nők esetében. Az első trimeszterben történt expozíciót követő súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatában nem mutattak ki eltérést az FP-monoterápia és a szalmeterol-FP-kezelés között. A súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek abszolút kockázata az asztma súlyossági csoportokban összesítve 2,0–2,9/100 FP-expozíción átesett terhesség értéket mutatott, amely összevethető egy 15 840, asztmaellenes kezelésben nem részesült terhest magában foglaló, a General Practice Research Database (Háziorvosi Kutatási Adatbázis) adatai alapján végzett vizsgálat eredményeivel (2,8 súlyos veleszületett fejlődési renellenesség/100 terhesség).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Ha a szalmeterolt és flutikazon-propionátot inhalációban kombinálva adják, mindkét komponens farmakokinetikája hasonló a külön adagolt gyógyszerekéhez. Ennek megfelelően, farmakokinetikai szempontból a hatóanyagok külön-külön értékelhetők.

### Szalmeterol:

A szalmeterol lokálisan hat a tüdőben, ezért a terápiás hatás nincs összefüggésben a plazmaszinttel. Kevés adat áll rendelkezésre a szalmeterol farmakokinetikájáról, mert a terápiás dózisok inhalációs adagolása során kialakuló alacsony plazmaszintek (kb. 200 pg/ml vagy még alacsonyabb) mérése nehezen kivitelezhető.

### Flutikazon-propionát:

Egyetlen adag a flutikazon-propionát abszolút biohasznosulása inhalációs alkalmazás esetén, egészséges embereknél, a névleges dózis kb. 5-11%-a között változik, az alkalmazott inhalálószereszköztől függően. Asztmás betegekben, a megfigyelések szerint, az inhalációs flutikazon-propionát szisztémás expozíciója kisebb.

A gyógyszer főleg a tüdőből jut a szisztémás keringésbe, eleinte gyorsabb, majd lassabb a felszívódása. Az inhalált adag egy részét lenyelheti a beteg, de csekély vízdoldékonysága és preszisztémás metabolizmusa miatt ez minimálisan járul hozzá a szisztémás hatáshoz, orális biohasznosulása kevesebb mint 1%. A szisztémás expozíció lineárisan nő az inhalált adag nagyságával.

A flutikazon-propionátra jellemző a magas plazmaclearance (1150 ml/perc), dinamikus egyensúlyi állapotban a nagy megoszlási térfogat (kb. 300 l) és a kb. 8 órás terminális felezési idő.

91%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

A flutikazon-propionát a szisztémás keringésből gyorsan távozik. A metabolizmus főként a CYP3A4 enzimén keresztül történik, melynek során inaktív karboxilsav-metabolit keletkezik. A székletben más azonosíthatatlan metabolitokat is kimutattak.

A flutikazon-propionát renális clearance-e elhanyagolható. A dózis kevesebb mint 5%-a választódik ki a vizelettel, főleg metabolitok formájában. Az adag nagyobb része a széklettel ürül metabolitok és változatlan hatóanyag formájában.

### Gyermekek és serdülők

25/50 mikrogramm Seretide Evohaler-rel (napi kétszeri belégzés, belégzési segédeszközzel vagy anélkül) vagy 50/100 mikrogramm Seretide Diskus-szal (1 belégzés naponta kétszer) folytatott 21 napos kezelés hatásosságát 31, enyhén asztmás 4-11 éves gyermeknél értékelték. A flutikazon-propionát szisztémás expozíciója hasonló volt a belégzési segédeszközzel használt Seretide Evohaler (107 pg óra/ml [95%-os CI: 45,7; 252,2,]) és a Seretide Diskus (138 pg óra/ml [95%-os CI: 69,3; 273,2]) esetében, de alacsonyabb volt, mint a Seretide Evohaler (24 pg óra/ml [95%-os CI: 9,6; 60,2]) esetében. A szalmeterol szisztémás expozíciója hasonló volt a Seretide Evohaler, a belégzési segédeszközzel használt Seretide Evohaler és a Seretide Diskus esetében (126 pg óra/ml [95%-os CI: 70, 225], 103 pg óra/ml [95%-os CI: 54, 200], és 110 pg óra/ml [95%-os CI: 55, 219]).

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A külön alkalmazott szalmeterollal és a flutikazon-propionáttal állatokon végzett vizsgálatokban, a klinikai gyógyszerbiztonság szempontjából figyelmet érdemlő észlelések kizárólag a felfokozott farmakológiai hatásokkal függtek össze.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a glükokortikoidok alkalmazása során kialakultak malformatiók (szájpadhasadék, csontdeformitások). Azonban ezek az állatkísérletes adatok valószínűleg nem vonatkoztathatók emberre az ajánlott adagolás esetében. Szalmeterollal végzett állatkísérletekben csak magas expozíciós szinteken jelentkezett embryofoetális toxicitás. Együttes alkalmazást követően patkányokban növekedett a transzponált umbilicalis arteria, az elégtelen nyakszirtcsont-csontosodás előfordulása olyan dózisok alkalmazása esetén, amelyek a glükokortikoidok okozta rendellenességek kialakulásához vezetnek. Sem a szalmeterol-xinafoát, sem a flutikazon-propionát nem mutatott genetikai toxicitásra utaló potenciált.

A norflurán, egy nem halogénezett szénhidrogén-típusú hajtógáz nem mutatott toxikus hatást még olyan magas koncentrációban történő inhalálás esetén sem, amely alighanem messze meghaladja azt a koncentrációt, amelyet a páciensek lélegeztek be, illetve amelynek állatfajok széles köre volt kitéve naponta két éven át.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Hajtógáz: Norflurán (HFA 134a).

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A tartály túlnyomásos folyadékot tartalmaz. Ne tegye ki 50 °C-ot meghaladó hőmérsékletnek és védje a közvetlen napfénytől. Ne lyukassza ki, illetve ne égesse el a tartályt még üres állapotban sem.

Ha a tartály hideg, a gyógyszer terápiás hatása csökkenhet, csakúgy, mint a legtöbb túlnyomásos tartályban lévő inhalációs gyógyszerkészítmény esetében.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A szuszpenzió egy belül lakkozott alumínium tartályban van, mely adagolószeleppel van ellátva. A tartály egy, a porlasztást biztosító és a belégzést elősegítő feltéthez illeszkedik, mely porvédő kupakkal van lezárva. A tartály számlálóval van ellátva, mely mutatja hány porlasztási adagot tartalmaz még a tartály.

A készülék 120 adagot tartalmaz. 1 tartály dobozban.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre



vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✖ (egy keresztes)

**Osztályozás: II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

GlaxoSmithKline Kft.

1124 Budapest

Csörsz u. 43.

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

OGYI-T-8652/01	(Seretide Evohaler 25/50 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió 1×120 adag)
OGYI-T-8652/02	(Seretide Evohaler 25/125 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió 1×120 adag)
OGYI-T-8652/03	(Seretide Evohaler 25/250 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió 1×120 adag)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. november 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009.március 11.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2019. május 31.