

**1.6.2. 英国における添付文書の和訳及び原文**

## セレタイド 100, 250, 500 アキュヘラー

### 1. 医療用製品の商標名

セレタイド アキュヘラー 50/100 $\mu$ g 用量のあらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている吸入用散剤

セレタイド アキュヘラー 50/250 $\mu$ g 用量のあらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている吸入用散剤

セレタイド アキュヘラー 50/500 $\mu$ g 用量のあらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている吸入用散剤

### 2. 定性的及び定量的組成

セレタイドの 1 回投与量は、サルメテロール 50 $\mu$ g (キシナホ酸サルメテロールとして)、及びプロピオン酸フルチカゾン 100、250 又は 500 $\mu$ g である。

賦形剤全成分については 6.1 を参照。

### 3. 剤 型

あらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている、吸入用散剤

### 4. 臨床の詳細

#### 4.1 適応症

喘 息

セレタイドは、長時間作用型 $\beta$ -2-刺激薬と吸入ステロイド薬の配合剤の使用が適切である以下の患者での、喘息の日常的な治療に適応がある。

－吸入ステロイド薬では十分にコントロールされず、「頓用」の短時間作用性 $\beta$ -2-刺激薬を吸入する患者

又は

－吸入ステロイド薬と長時間作用性 $\beta$ -2-刺激薬の併用で十分にコントロールされている患者。

注：セレタイド 50/100 $\mu$ g 含量は、重度の喘息がある成人及び小児には適切でない。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

セレタイドは、重度の COPD（FEV<sub>1</sub> < 50% 予測正常値）があり度重なる増悪の既往がある患者で、定期的な気管支拡張薬療法にもかかわらず顕著な症状が認められる患者の対症療法に適応がある。

## 4.2 薬用量学及び投与法

セレタイドアキュヘラーは吸入専用である。

患者が最良の効果を得るために、症状がないときでも、セレタイドアキュヘラーを毎日使用しなければならないことを患者に認識させるべきである。

患者が吸入しているセレタイドの用量を最適に保ち、医師のアドバイスによってのみ用量の変更がなされるように、医師は患者を定期的に再評価しなければならない。用量は、症状の効果的なコントロールが維持できる最小用量まで漸減しなければならない。最小含量の配合剤の1日2回投与によって症状のコントロールが維持できる場合には、次のステップとして吸入ステロイド薬単独投与を試すことなどを考慮することが可能である。また代わりに、処方者が喘息のコントロールを十分維持できると考える場合には、長時間作用型 $\beta$ -2-刺激薬が必要な患者でセレタイドを1日1回投与まで漸減することができる。1日1回投与の場合、患者が夜間症状の既往歴を有している場合には夜に投与し、患者が主に日中症状の既往歴を有している場合には、朝に投与すべきである。

喘息の重症度に適したプロピオン酸フルチカゾン用量を含有するセレタイドを患者に投与しなければならない。プロピオン酸フルチカゾンは、喘息患者において他の吸入ステロイド薬の一日用量の約半分のマイクログラムで同様の有効性を示すことに留意すること。例えば、プロピオン酸フルチカゾン 100 $\mu$ g はプロピオン酸ベクロメタゾン（CFC 含有）又はブデソニドの 200 $\mu$ g とほぼ等しい。患者が推奨用量外の用量を必要とする場合は、適切な用量の $\beta$ 刺激薬及びステロイド薬を処方すべきである。

### 推奨用量：

喘 息

### 成人及び 12 歳以上の若年者：

サルメテロール 50  $\mu$ g とプロピオン酸フルチカゾン 100  $\mu$ g の 1 回吸入を 1 日 2 回。

又は

サルメテロール 50  $\mu$ g とプロピオン酸フルチカゾン 250  $\mu$ g の 1 回吸入を 1 日 2 回。

又は

サルメテロール 50 $\mu$ g とプロピオン酸フルチカゾン 500 $\mu$ g の 1 回吸入を 1 日 2 回。

速やかな喘息のコントロールが必須である成人又は若年の中等度持続型喘息患者（毎日症状がみられ、救済薬を日常的に使用し、中等度から重度の気流制限のある患者）において、初期維持療法としてセレタイドの短期間の試行を考慮しても良い。この場合には、推奨される初期用量はサルメテロール 50 $\mu$ g とプロピオン酸フルチカゾン 100 $\mu$ g の 1 回吸入を 1 日 2 回である。喘息のコントロールが得られた時点で治療を再検討し、吸入コルチコステロイド薬単独へステップダウンすべきかどうかを考慮す

ること。治療をステップダウンするために、患者を定期的に診察することが重要である。

重症度の指標の1つか2つが欠けている時には、吸入プロピオン酸フルチカゾンの単独使用に比べて初期維持療法としての明確な有益性は示されていない。一般に、吸入コルチコステロイド薬は多くの患者で第一選択薬のままである。セレタイドは軽症喘息の初期管理を対象とした薬剤ではない。セレタイド 50/100 $\mu$ g 含量は重症喘息の成人及び小児には適切でない。重症喘息患者において含量が固定の配合剤を使用する前に、吸入コルチコステロイド薬の適切な用量を定めることが推奨される。

#### 4 歳以上の小児：

サルメテロール 50 $\mu$ g とプロピオン酸フルチカゾン 100 $\mu$ g の1回吸入を1日2回。

小児における、セレタイドアキュヘラーにより投与されるプロピオン酸フルチカゾンの最大承認投与量は、100 $\mu$ g の1日2回。

4歳未満の小児におけるセレタイドの使用に関するデータは得られていない。

#### **COPD**

##### 成人：

サルメテロール 50 $\mu$ g とプロピオン酸フルチカゾン 500 $\mu$ g の1回吸入を1日2回。

##### 特殊患者集団：

高齢の患者又は腎機能障害患者において用量を調節する必要はない。肝機能障害患者でのセレタイドの使用に関するデータは得られていない。

##### アキュヘラーの使用法

レバーを滑らせて器具を開き、薬剤を準備する。次にマウスピースを口にくわえ、マウスピースを囲みながら唇を閉じる。1回用量を吸入し、器具を閉じる。

### **4.3 禁 忌**

セレタイドのいずれかの有効成分又は賦形剤成分に対する過敏症（アレルギー）のある患者には、セレタイドを投与しないこと（6.1 賦形剤成分のリストを参照）。

### **4.4 特別な警告及び使用上の注意**

喘息の管理は通常段階的プログラムに従って行い、患者の反応を臨床的に及び肺機能検査によりモニターしなければならない。

セレタイドアキュヘラーは、即効性及び短時間作用型気管支拡張薬を必要とするような急性の喘息症状の治療には使用すべきではない。患者に、急性喘息発作の救済に使用する医薬品をいつでも使えるようにしておくよう忠告すべきである。

増悪時、又は喘息の著しい悪化や急性の悪化がみられるときには、セレタイドを開始しないこと。

セレタイド投与中に重篤な喘息関連有害事象及び増悪が起こるかもしれない。投与を継続するが、もしセレタイド開始後も喘息症状がコントロールされないままであるか悪化するようであれば、医師の診察を受けること。

症状軽減のために短時間作用型気管支拡張薬の使用が増加することは、喘息コントロールの悪化を示唆しており、医師は患者を診察しなければならない。

喘息コントロールにおける急激かつ進行性の悪化は生命に危険を及ぼす可能性があり、患者は緊急に医師の評価を受けるべきである。そのような場合、医師はステロイド薬の増量を考慮すべきである。患者は、セレタイドの現行用量で十分に喘息のコントロールができていない場合にもまた、医師の診察を受けなければならない。

喘息症状がコントロールされた時点で、セレタイドの用量を徐々に減ずることを考慮してもよい。治療をステップダウンするために、患者を定期的に診察することが重要である。セレタイドの有効な最小限の用量を使用すること（4.2を参照）。

喘息又は COPD 患者では、ステロイド薬療法の追加を考慮すべきである。

増悪の危険があるため、喘息患者でセレタイドによる治療を突然中止すべきではない。セレタイドの用量は医師の管理下で徐々に減量調節しなければならない。COPD 患者でもまた、治療の中止により症候性代償不全を引き起こすかもしれないので、医師が管理しなければならない。

ステロイドを含有する全ての吸入薬と同様、肺結核患者にはセレタイドを慎重に投与すべきである。

まれに、サルメテロール-FP により上室性頻脈、期外収縮及び心房細動などの不整脈や、高治療用量において血清カリウム値の軽度の一時的減少を引き起こすことがある。従って重度の心血管系障害、心律動異常、糖尿病、甲状腺中毒症、未改善の低カリウム血症又は血清カリウム値の低下傾向にある患者では、セレタイドを慎重に投与しなければならない。

極めてまれに血中ブドウ糖値増加が報告されており（4.8 副作用を参照）、糖尿病の患者に処方する場合にはこれを考慮すべきである。

その他の吸入療法と同様、投与直後、喘鳴増加を伴う奇異性気管支痙攣が起こることがある。その場合、セレタイドアキュヘラーを直ちに中止し、患者を評価し、必要であれば代替療法を開始すべきである。

セレタイドは 1 吸入量あたり最大 12.5mg の乳糖を含有する。通常、この量で乳糖不耐性の人々に問題を起こすことはない。

患者をセレタイド療法へ切り替える際、特に、その前の全身性ステロイド療法により副腎機能が損なわれている可能性を示す何らかの理由がある場合には、注意を払うべきである。

いかなる吸入ステロイド薬でも、特に高用量で長期間投与した場合に全身性作用が起こることがある。これらの作用が起こる可能性は、経口ステロイド薬よりもずっと低い。起こり得る全身性作用は、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、小児及び若年者における成長遅延、骨無機質密度の減少、白内障及び緑内障などである。従って、定期的に患者を診察し、喘息の有効なコントロールを維持できる最小用量まで吸入ステロイド薬の用量を減ずることが重要である。

吸入ステロイド薬の長期投与を受けている小児の身長は、定期的にモニターすることが望ましい。

高用量の吸入ステロイド薬の長期投与により副腎抑制及び急性副腎クリーゼを生じるおそれがある。高用量のフルチカゾン（通常 1000 $\mu$ g/日以上）を摂取している小児及び 16 歳未満の若年者は、特にリスクがあるかもしれない。極めてまれにプロピオン酸フルチカゾン 500 から 1000 $\mu$ g の間の用量においても副腎抑制及び急性副腎クリーゼの症例がある。急性副腎クリーゼを誘発する可能性のある状況とは、外傷、手術、感染、又は急激な用量の減量などである。みられる症状は一般的に漠然としており、食欲不振、腹痛、体重減少、疲労、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、意識レベルの低下、低血糖症、発作を含むかもしれない。

ストレスのある期間又は待機手術の際には、全身性ステロイド薬の追加による補助療法を考慮すべきである。

吸入プロピオン酸フルチカゾン療法の利点として経口ステロイド薬の必要性は最小限に抑えられるであろうが、経口ステロイド薬から切り替えている患者では、かなり長期間、副腎予備能低下の危険性が残る。過去に高用量の緊急ステロイド療法が必要であった患者も危険性がある。ストレスを生じる可能性がある緊急時及び待機状況では、障害が残っている可能性に常に留意すべきであり、適切なステロイド治療を考慮しなければならない。副腎機能障害の程度によっては、待機処置の前に専門医のアドバイスが必要となることがある。

リトナビルはプロピオン酸フルチカゾンの血漿中濃度を著しく増加させることがある。従って、患者への考え得る有益性が全身的なコルチコステロイドの副作用のリスクを上回る場合を除き、併用を避けるべきである。プロピオン酸フルチカゾンを他の強力な CYP3A 阻害剤と併用した時もまた、全身的な副作用のリスクが増加する(4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の形態を参照)。

大規模臨床試験（the Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART）の結果より、アフリカ系米国人患者においてプラセボに比べてサルメテロール使用時では重篤な呼吸器に関連する事象又は死亡のリスク増加が示された（5.1 を参照）。これが遺伝的因子又は他の要因によるものだったかどうかはわからない。従って黒人アフリカ人又はアフリカ系カリブ人家系の患者は、投与を継続するが、もしセレタイド使用によっても喘息症状がコントロールされないままであるか悪化するようであれば、医師の診察を受けること。

#### 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の形態

やむをえない理由がある場合を除き、非選択的及び選択的 $\beta$ -遮断薬の使用は避けるべきである。

その他の $\beta$ アドレナリン作動薬を含む薬物を併用すると、相加効果をもたらす可能性がある。

通常、初回通過効果が大きく、小腸と肝臓のチトクローム P450 3A4 による全身クリアランスが大きいことから、吸入後のプロピオン酸フルチカゾンの血漿中濃度は低い。従って、プロピオン酸フルチカゾンによる臨床的に問題となる薬物相互作用は考えにくい。

鼻腔内プロピオン酸フルチカゾンによる健康人を対象とした相互作用試験において、リトナビル（非常に強力なチロクローム P450 3A4 阻害剤）100mg 1日2回投与はプロピオン酸フルチカゾン血漿中濃度を数百倍増加させ、血清コルチゾール濃度を著しく減少させた。この相互作用についての情報は、吸入プロピオン酸フルチカゾンでは得られていないが、プロピオン酸フルチカゾン血漿中濃度の著しい増加が予想される。クッシング症候群と副腎抑制の症例が報告されている。有益性がグルココルチコイドの全身性副作用の危険性を上回る場合を除き、併用を避けるべきである。

健康志願者における小規模試験において、やや強力な CYP3A 阻害剤ケトコナゾールは単回吸入後のプロピオン酸フルチカゾン曝露量を 150%増加させた。この結果としてプロピオン酸フルチカゾン単独に比べて、血漿コルチゾールはより大きく減少した。イトラコナゾールなど他の強力な CYP3A 阻害剤との併用もまた、プロピオン酸フルチカゾンの全身的曝露と全身性副作用の危険性を増加させることが予想される。注意を勧めるとともに、もし可能であればそのような薬剤の長期使用を避けるべきである。

#### 4.6 妊娠及び授乳

ヒトの妊娠及び授乳期間中にサルメテロール及びプロピオン酸フルチカゾンの使用により生じる可能性のある有害作用を検討するための十分なデータはない。動物試験では、 $\beta$ -2-アドレナリン受容体刺激薬及びグルココルチコイド投与後、胎児の異常が発現している（5.3 前臨床安全性データを参照）。

妊娠女性へのセレタイドの投与は、予測される母親への有益性が胎児に対して起こり得るいかなる危険性を上回る場合に限り、考慮すべきである。

妊娠女性の治療には、十分な喘息コントロールを維持するために必要なプロピオン酸フルチカゾンの最小有効用量を使用すべきである。

ヒトの母乳に関するデータは得られていない。サルメテロール及びプロピオン酸フルチカゾンはいずれもラットの乳汁中に排泄される。授乳婦へのセレタイドの投与は、予測される母親への有益性が子供に対して起こり得るいかなる危険性を上回る場合に限り、考慮しなければならない。

#### 4.7 運転及び機械使用能力に及ぼす影響

運転及び機械使用能力に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。

#### 4.8 副作用

セレタイドにはサルメテロール及びプロピオン酸フルチカゾンが含まれるため、それぞれの化合物に関連する種類及び重症度の副作用が考えられる。これら2種の化合物の併用投与に伴う新たな副作用の発現はみられていない。

サルメテロール又はプロピオン酸フルチカゾンによる副作用を、器官分類と頻度ごとに並べて以下に示す。頻度は次のように定義する「しばしば：1/10 以上」、「ときに：1/100 以上、1/10 未満」、「まれに：1/1000 以上、1/100 未満」、「極めてまれに：1/10000 未満、単一の報告を含む」。しばしば、ときに、及びまれに起こる事象は、臨床試験データから得られた。プラセボ群の頻度は考慮されていない。極めてまれな事象は市販後の自発報告から得られた。



器官分類	副作用	頻度
感染症及び寄生虫症	口腔咽喉カンジダ症	ときに
免疫系障害	下記の徴候を伴う過敏症反応：  皮膚過敏症反応  血管浮腫（主に顔面及び口腔咽頭浮腫）、呼吸器症状（呼吸困難及び気管支痙攣）、アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応	まれに  極めてまれに
内分泌障害	クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、小児及び若年者の成長遅延、骨無機質密度減少、白内障、緑内障	極めてまれに
代謝及び栄養障害	高血糖	極めてまれに
精神障害	不安、睡眠障害及び行動変化、多動性及び易刺激性を含む（主に小児）	極めてまれに
神経系障害	頭痛  振戦	*しばしば  ときに
心臓障害	動悸  頻脈  不整脈（心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む）	ときに  まれに  極めてまれに
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉刺激  嗄声/発声障害  奇異性気管支痙攣	ときに  ときに  極めてまれに
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙攣  関節痛  筋痛	ときに  極めてまれに  極めてまれに

\*ときにプラセボ群でも報告

振戦、動悸及び頭痛などのβ-2 刺激薬投与による薬理学的副作用が報告されているが、それらは一過性であり、しばしば日常的な治療を行いながら軽減する。

プロピオン酸フルチカゾン成分により、一部の患者において、嗄声、及び口腔並びに咽喉のカンジダ症（鵝口瘡）が起こることがある。嗄声及びカンジダ症の発生は、

本剤使用後、水でうがいをすることにより軽減できる。症候性のカンジダ症は、セレタイドアキュヘラーによる治療を中止することなく、局所抗真菌薬療法で治療可能である。

クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、小児及び若年者の成長遅延、骨無機質密度の減少、白内障及び緑内障などの全身作用が発現する可能性がある（4.4 特別な警告及び使用上の注意を参照）。

極めてまれに高血糖が報告されている（4.4 特別な警告及び使用上の注意を参照）。

その他の吸入療法と同様、奇異性気管支痙攣が起こることがある（4.4 特別な警告及び使用上の注意を参照）。

## 4.9 過量投与

臨床試験ではセレタイドの過量投与に関するデータは得られていないが、各成分の薬剤の過量投与に関するデータを以下に示す。

サルメテロールの過量投与の徴候及び症状は、振戦、頭痛並びに頻脈である。望ましい解毒薬は心臓選択的 $\beta$ -遮断薬であるが、これらの薬剤は、気管支痙攣の既往歴がある患者では慎重に使用しなければならない。 $\beta$ -刺激薬成分の過量投与のためセレタイド治療を中止する場合には、適切な代替ステロイド療法の実施を考慮すべきである。さらに、低カリウム血症が起こる可能性があり、カリウムの補充を考慮すべきである。

急性：推奨用量を超える用量のプロピオン酸フルチカゾンの急性吸入により、副腎機能が一時的に抑制されることがある。血漿コルチゾール値の測定で確認されるように、副腎機能は2、3日で回復するため、緊急の処置は必要ない。

吸入プロピオン酸フルチカゾンの慢性過量投与：4.4の項の副腎抑制の危険性を参照。副腎予備能のモニタリングが必要な場合もある。プロピオン酸フルチカゾンの過量投与の場合は、症状をコントロールする適切な用量でセレタイドの投与を継続できる。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：アドレナリン作動薬及びその他の抗喘息薬

ATCコード：R03AK06

セレタイド喘息臨床試験：

3416人の成人及び若年の持続型喘息患者を対象とした12ヶ月間の試験（Gaining Optimal Asthma Control、GOAL試験）において、喘息管理の目標が達成可能かどうかを検討するために、セレタイドの安全性と有効性を吸入ステロイド薬（プロピオン酸フルチカゾン）単独と比較した。治療はTotal control\*\*が達成されるか、治験薬の最高用量に達するまで、12週間ごとにステップアップされた。GOAL試験において、吸入ステロイド薬単独投与の患者群よりもセレタイド投与の患者群の方が

より多く喘息コントロールを達成することが示され、またより低用量のコルチコステロイド薬で達成された。

喘息の Well Controlled は、ICS 単独よりもセレタイドでより速く達成された。患者の 50%が初めて Well Controlled の週を達成するまでの治療期間は、ICS 群 37 日に比較し、セレタイドは 16 日であった。ステロイド未使用の喘息患者集団では、Well Controlled の週までの期間は、ICS 治療群の 23 日に比較し、セレタイド治療群では 16 日であった。

全体的な試験結果を示す。

12 ヶ月間にわたり Well Controlled(WC) * と Totally Controlled (TC) ** に達した患者の割合				
試験前治療	サルメテロール/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
ICS なし (SABA 単独)	78%	50%	70%	40%
低用量 ICS ( 500µg BDP 換算/日以下)	75%	44%	60%	28%
中用量 ICS (500-1000µg BDP 換算/日)	62%	29%	47%	16%
3 つの治療レベルの併合結果	71%	41%	59%	28%

\*喘息の Well Controlled ; たまに症状か SABA の使用があるか、肺機能が予測値の 80% 未満、加えて夜間覚醒、増悪、治療の変更を余儀なくさせる副作用がないこと。

\*\*喘息の Total control ; 症状、SABA の使用がなく、肺機能が予測値の 80%以上、夜間覚醒、増悪、治療の変更を余儀なくさせる副作用がないこと。

この試験結果より、喘息の速やかなコントロールが必須と思われる中等度持続型喘息患者における初期維持療法としてセレタイド 50/100µg1 日 2 回を考慮し得ることが示唆された (4.2 を参照)。

318 例の 18 歳以上の持続型喘息患者における二重盲検無作為化並行群間試験により、セレタイドの 2 回吸入 1 日 2 回 (2 倍量) 2 週間投与の安全性と忍容性を評価した。試験の結果、14 日間までのセレタイド各用量の 2 倍量吸入により、β受容体刺激に関連する副作用 (振戦;1 例[1%]対 0、動悸;6[3%]対 1[<1%]、筋痙攣;6[3%]対 1[<1%]) が少し増加し、吸入コルチコステロイドに関連する副作用 (例えば口腔カンジダ症 ; 6[6%]対 16[8%]、嗄声 2[2%]対 4[2%]) は 1 回吸入 1 日 2 回に比べて同様であった。追加の短期間 (14 日間まで) 吸入コルチコステロイド治療を要する成人患者においてセレタイドの 2 倍量を考慮する場合には、β受容体刺激に関連する副作用のわずかな増加を勘案すること。

#### セレタイドアキュヘラーCOPD 臨床試験

6 及び 12 ヶ月にわたるプラセボ対照比較臨床試験では、セレタイド 50/500µg の定期的使用により、肺機能が改善し、息切れや救済薬の使用が減少することが示されて

いる。12 ヶ月の試験期間で、COPD 増悪のリスクは、プラセボに比し 1.42/年から 0.99/年に減少し、経口ステロイド薬を必要とする増悪のリスクは、プラセボに比し 0.81/年から 0.47/年に有意に減少した。

#### サルメテロール多施設共同喘息調査試験 (SMART)

SMART は米国で実施された 28 週間の多施設共同二重盲検無作為化並行群間プラセボ対照試験で、13,176 例の患者にサルメテロール (50µg 1 日 2 回)、13,179 例の患者にプラセボが、患者の通常の喘息治療に加えて投与された。喘息の、喘息治療 (LABA を除く) を行っている 12 歳以上の患者が組み入れられた。試験登録時における既存治療の ICS の使用は記録されていたが、試験中には求められていなかった。SMART の主要評価項目は呼吸器に関連する死亡と呼吸器に関連する生命を脅かす事象の総数であった。

#### SMART からの主な知見：主要評価項目

患者集団	主要評価項目事象数/患者数		相対リスク (95% 信頼区間)
	サルメテロール	プラセボ	
全体	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
ICS 使用患者	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
ICS 未使用患者	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
<b>アフリカ系米国人</b>	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

(太字のリスクは 95%レベルでの統計的有意)

既存治療 ICS 使用別 SMART からの主な知見：副次評価項目

	副次評価項目事象数/患者数		相対リスク
	サルメテロール	プラセボ	(95% 信頼区間)
呼吸器に関連する死亡			
ICS 使用患者	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
ICS 未使用患者	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
喘息に関連する死亡と喘息に関連する生命を脅かす事象の総数			
ICS 使用患者	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
<b>ICS 未使用患者</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2.39 (1.10, 5.22)</b>
喘息に関連する死亡			
ICS 使用患者	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
ICS 未使用患者	9/7049	0/7041	*

(\*プラセボ群に起こらなかったため算出できない。太字のリスクは 95%レベルでの統計的有意。上記表中の副次評価項目は、全体では統計的有意に達した。) 副次評価項目のあらゆる原因による死亡とあらゆる原因による生命を脅かす事象の総数、あらゆる原因による死亡、あらゆる原因による入院は、全体では統計的有意に達しなかった。

作用機序：

セレタイドは、作用様式の異なるサルメテロール及びプロピオン酸フルチカゾン含有している。両薬物のそれぞれの作用機序を以下で論じる。

サルメテロール：

サルメテロールは、受容体の外側に結合する長い側鎖を有する選択的長時間作用型 (12 時間)  $\beta$ -2-アドレナリン受容体刺激薬である。

サルメテロールは、従来の短時間作用型 $\beta$ -2-刺激薬の推奨用量投与よりも長時間の気管支拡張作用を示し、その効果は 12 時間以上持続する。

プロピオン酸フルチカゾン：

推奨用量で吸入投与されたプロピオン酸フルチカゾンは、肺内でグルココルチコイドの抗炎症作用を示すことにより、ステロイド薬が全身投与された際にみられる有害作用を起こすことなく、喘息の症状及び増悪を軽減する。

## 5.2 薬物動態学的特性

サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾン吸入により併用投与した際の各薬物の薬物動態は、それぞれを単独投与した際にみられた薬物動態と同様であった。従って、薬物動態学の目的のためには、各成分薬の薬物動態を別々に考慮することができる。

### サルメテロール：

サルメテロールは肺で局所的に作用するため、血漿中濃度は治療効果の指標とはならない。さらに、治療用量を吸入投与後の血漿中濃度は低く（約 200pg/mL 以下）、血漿中薬物の定量が技術的に困難であるため、サルメテロールの薬物動態に関しては限られたデータしか得られていない。

### プロピオン酸フルチカゾン：

健康人における吸入プロピオン酸フルチカゾンの絶対的バイオアベイラビリティは、使用した吸入器具により投与量の約 10～30%の間で変動する。喘息又は COPD 患者では、吸入プロピオン酸フルチカゾンへの全身曝露の程度はより小さかった。

全身吸収は、主に肺を介して起こり、初期には急速でその後持続する。吸入用量の残りは嚥下されるが、低い水溶性、また全身循環へ入る前の代謝により、全身曝露は極めて少なく、経口バイオアベイラビリティは 1%未満である。全身曝露は吸入用量の増加に伴って線形に増加する。

プロピオン酸フルチカゾンの体内動態の特徴は、高血漿クリアランス（1150 mL/分）、定常状態における大きな分布容積（約 300L）及び約 8 時間の消失半減期である。

血漿蛋白結合率は 91%である。

プロピオン酸フルチカゾンは全身循環から非常に急速に消失する。主な消失経路は、チトクローム P450 CYP3A4 による不活性カルボン酸代謝物への代謝である。その他の未同定代謝物も糞中にみられる。

プロピオン酸フルチカゾンの腎クリアランスは極めて小さい。投与量の 5%未満が、主に代謝物として尿中に排泄される。投与量の大部分は、代謝物及び未変化薬物として糞中に排泄される。

## 5.3 前臨床安全性データ

キシナホ酸サルメテロール及びプロピオン酸フルチカゾンを別々に投与した動物試験を踏まえて、ヒトでの使用に対する安全性で唯一懸念されることは、過度の薬理作用による影響である。

動物の生殖毒性試験において、グルココルチコイドは奇形（口蓋裂、骨格奇形）を誘起することが示されている。しかしながら、これらの動物実験の結果は、推奨用量

を投与されたヒトに対しては該当しないと考えられる。キシナホ酸サルメテロールを用いた動物試験では、高い曝露量でのみ胎児毒性がみられた。ラットにおいて、グルココルチコイド誘発性奇形を起こすことが知られる投与量で両薬物を併用投与した後、臍動脈転位及び後頭骨の不完全骨化の発現頻度が増加した。

## 6. 薬剤学に関する詳細

### 6.1 賦形剤成分のリスト

乳糖一水和物（乳タンパクを含有する）

### 6.2 配合禁忌

なし

### 6.3 有効期間

18 ヶ月

### 6.4 保存上の特別な注意

30℃以上で保存しないこと。

### 6.5 容器の性質及び含有物

吸入用散剤は剥離可能なホイールラミネートフィルムで蓋をした成型ポリ塩化ビニル（PVC）コートベース上のブリスターに入っている。またそのストリップが成型プラスチック器具に納められている。

プラスチック器具は以下の単位で厚紙容器に入れられている。

1×28 回分アキュヘラー

又は 1×60 回分アキュヘラー

又は 2×60 回分アキュヘラー

又は 3×60 回分アキュヘラー

又は 10×60 回分アキュヘラー

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

### 6.6 使用、取扱い、廃棄上の注意

アキュヘラーは肺に吸入する散剤を放出する。

アキュヘラー上の表示計は残りの投与回数を示す。

詳細な使用方法は、患者用説明書を参照のこと。

## 管理データ

### 7. 医薬品販売承認保持者

英国グラクソ・ウエルカム株式会社、Allen & Hanburys として商取引  
Stockley Park West,  
Uxbridge,  
Middlesex, UB11 1BT

### 8. 医薬品販売承認番号

セレタイド 100 アキュヘラー PL10949/0314

セレタイド 250 アキュヘラー PL10949/0315

セレタイド 500 アキュヘラー PL10949/0316

### 9. 初回承認／承認更新日

1999 年 2 月 1 日

### 10. 本文（部分的）改訂日

2006 年 11 月



## Allen & Hanburys

Stockley Park West  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1BT

Telephone: +44 (0)800 221 441

Facsimile: +44 (0)208 990 4328

Medical Information e-mail: [customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)



Document last updated on the eMC: **Mon 27 November 2006**

### Seretide 100, 250, 500 Accuhaler

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Seretide Accuhaler 50/100 microgram/dose inhalation powder, pre-dispensed.

Seretide Accuhaler 50/250 microgram/dose inhalation powder, pre-dispensed.

Seretide Accuhaler 50/500 microgram/dose inhalation powder, pre-dispensed.

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single dose of Seretide provides:

50 micrograms of salmeterol (as salmeterol xinafoate) and 100, 250 or 500 micrograms of fluticasone propionate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder, pre-dispensed.

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Asthma

Seretide is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination product(long-acting beta-2-agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as needed' inhaled short acting beta-2-agonist

or

-patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroid and long-acting beta-2-agonist.

Note: Seretide 50/100 microgram strength is not appropriate in adults and children with severe asthma.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Seretide is indicated for the symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 <50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular bronchodilator therapy.

##### 4.2 Posology and method of administration

Seretide Accuhaler is for inhalation use only.

Patients should be made aware that Seretide Accuhaler must be used daily for optimum benefit, even when asymptomatic.

Patients should be regularly reassessed by a doctor, so that the strength of Seretide they are receiving remains optimal and is only changed on medical advice. The dose should be titrated to the lowest dose at which effective

control of symptoms is maintained. Where the control of symptoms is maintained with the lowest strength of the combination given twice daily then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone. As an alternative, patients requiring a long acting beta-2-agonist could be titrated to Seretide given once daily if, in the opinion of the prescriber, it would be adequate to maintain disease control. In the event of once daily dosing when the patient has a history of nocturnal symptoms the dose should be given at night and when the patient has a history of mainly day-time symptoms the dose should be given in the morning.

Patients should be given the strength of Seretide containing the appropriate fluticasone propionate dosage for the severity of their disease. Prescribers should be aware that, in patients with asthma, fluticasone propionate is as effective as other inhaled steroids at approximately half the microgram daily dose. For example, 100mcg of fluticasone propionate is approximately equivalent to 200mcg of beclomethasone dipropionate (CFC containing) or budesonide. If an individual patient should require dosages outside the recommended regimen, appropriate doses of beta-agonist and/or corticosteroid should be prescribed.

#### Recommended Doses:

##### Asthma

#### Adults and adolescents 12 years and older:

One inhalation of 50 micrograms salmeterol and 100 micrograms fluticasone propionate twice daily.

Or

One inhalation of 50 micrograms salmeterol and 250 micrograms fluticasone propionate twice daily.

Or

One inhalation of 50 micrograms salmeterol and 500 micrograms fluticasone propionate twice daily.

A short term trial of Seretide may be considered as initial maintenance therapy in adults or adolescents with moderate persistent asthma (defined as patients with daily symptoms, daily rescue use and moderate to severe airflow limitation) for whom rapid control of asthma is essential. In these cases, the recommended initial dose is one inhalation of 50 micrograms salmeterol and 100 micrograms fluticasone propionate twice daily. Once control of asthma is attained treatment should be reviewed and consideration given as to whether patients should be stepped down to an inhaled corticosteroid alone. Regular review of patients as treatment is stepped down is important.

A clear benefit has not been shown as compared to inhaled fluticasone propionate alone used as initial maintenance therapy when one or two of the criteria of severity are missing. In general inhaled corticosteroids remain the first line treatment for most patients. Seretide is not intended for the initial management of mild asthma. Seretide 50/100 micrograms strength is not appropriate in adults and children with severe asthma; it is recommended to establish the appropriate dosage of inhaled corticosteroid before any fixed combination can be used in patients with severe asthma.

#### Children 4 years and older:

One inhalation of 50 micrograms salmeterol and 100 micrograms fluticasone propionate twice daily.

The maximum licensed dose of fluticasone propionate delivered by Seretide Accuhaler in children 100mcg twice daily.

There are no data available for use of Seretide in children aged under 4 years.

##### COPD

#### Adults:

One inhalation of 50 micrograms salmeterol and 500 micrograms fluticasone propionate twice daily.

#### Special patient groups:

There is no need to adjust the dose in elderly patients or in those with renal impairment. There are no data available for use of Seretide in patients with hepatic impairment.

Using the Accuhaler:

The device is opened and primed by sliding the lever. The mouthpiece is then placed in the mouth and the lips closed round it. The dose can then be inhaled and the device closed.

**4.3 Contraindications**

Seretide is contraindicated in patients with hypersensitivity (allergy) to any of the active substances or to the excipient (see 6.1 List of Excipients).

**4.4 Special warnings and precautions for use**

The management of asthma should normally follow a stepwise programme and patient response should be monitored clinically and by lung function tests.

Seretide Accuhaler should not be used to treat acute asthma symptoms for which a fast and short acting bronchodilator is required. Patients should be advised to have their medicinal product to be used for relief in an acute asthma attack available at all times.

Patients should not be initiated on Seretide during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Seretide. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation on Seretide.

Increasing use of short-acting bronchodilators to relieve symptoms indicates deterioration of control and patients should be reviewed by a physician.

Sudden and progressive deterioration in control of asthma is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. Consideration should be given to increasing corticosteroid therapy. The patient should also be medically reviewed where the current dosage of Seretide has failed to give adequate control of asthma.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Seretide. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Seretide should be used (see section 4.2).

For patients with asthma or COPD, consideration should be given to additional corticosteroid therapies.

Treatment with Seretide should not be stopped abruptly in patients with asthma due to risk of exacerbation. Therapy should be down-titrated under physician supervision. For patients with COPD cessation of therapy may also be associated with symptomatic decompensation and should be supervised by a physician.

As with all inhaled medication containing corticosteroids, Seretide should be administered with caution in patients with pulmonary tuberculosis.

Rarely, salmeterol-FP may cause cardiac arrhythmias e.g. supraventricular tachycardia, extrasystoles and atrial fibrillation, and a mild transient reduction in serum potassium at high therapeutic doses. Therefore Seretide should be used with caution in patients with severe cardiovascular disorders, heart rhythm abnormalities, diabetes mellitus, thyrotoxicosis, uncorrected hypokalaemia or patients predisposed to low levels of serum potassium.

There have been very rare reports of increases in blood glucose levels (See 4.8 'Undesirable Effects') and this should be considered when prescribing to patients with a history of diabetes mellitus.

As with other inhalation therapy paradoxical bronchospasm may occur with an immediate increase in wheezing after dosing. Seretide Accuhaler should be discontinued immediately, the patient assessed and alternative therapy instituted if necessary.

Seretide contains lactose up to 12.5 milligram /dose. This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people.

Care should be taken when transferring patients to Seretide therapy, particularly if there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy.

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods.

These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. **It is important, therefore, that the patient is reviewed regularly and the dose of inhaled corticosteroid is reduced to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained.**

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroid is regularly monitored.

Prolonged treatment of patients with high doses of inhaled corticosteroids may result in adrenal suppression and acute adrenal crisis. Children and adolescents <16 years taking high doses of fluticasone (typically  $\geq$  1000mcg/day) may be at particular risk. Very rare cases of adrenal suppression and acute adrenal crisis have also been described with doses of fluticasone propionate between 500 and less than 1000mcg. Situations, which could potentially trigger acute adrenal crisis in patients, include trauma, surgery, infection or any rapid reduction in dosage. Presenting symptoms are typically vague and may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, hypotension, decreased level of consciousness, hypoglycaemia, and seizures.

Additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery.

The benefits of inhaled fluticasone propionate therapy should minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Patients who have required high dose emergency corticosteroid therapy in the past may also be at risk. This possibility of residual impairment should always be borne in mind in emergency and elective situations likely to produce stress, and appropriate corticosteroid treatment must be considered. The extent of the adrenal impairment may require specialist advice before elective procedures.

Ritonavir can greatly increase the concentration of fluticasone propionate in plasma. Therefore, concomitant use should be avoided, unless the potential benefit to the patient outweighs the risk of systemic corticosteroid side-effects. There is also an increased risk of systemic side effects when combining fluticasone propionate with other potent CYP3A inhibitors (see 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction).

Data from a large clinical trial (the Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) suggested African-American patients were at increased risk of serious respiratory-related events or deaths when using salmeterol compared with placebo (see section 5.1). It is not known if this was due to pharmacogenetic or other factors. Patients of black African or Afro-Caribbean ancestry should therefore be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remained uncontrolled or worsen whilst using Seretide.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Both non-selective and selective beta-blockers should be avoided unless there are compelling reasons for their use.

Concomitant use of other beta-adrenergic containing drugs can have a potentially additive effect.

Under normal circumstances, low plasma concentrations of fluticasone propionate are achieved after inhaled dosing, due to extensive first pass metabolism and high systemic clearance mediated by cytochrome P450 3A4 in the gut and liver. Hence, clinically significant drug interactions mediated by fluticasone propionate are unlikely.

In an interaction study in healthy subjects with intranasal fluticasone propionate, ritonavir (a highly potent cytochrome P450 3A4 inhibitor) 100 mg b.i.d. increased the fluticasone propionate plasma concentrations several hundred fold, resulting in markedly reduced serum cortisol concentrations. Information about this interaction is lacking for inhaled fluticasone propionate, but a marked increase in fluticasone propionate plasma levels is expected. Cases of Cushing's syndrome and adrenal suppression have been reported. The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic glucocorticoid side-effects.

In a small study in healthy volunteers, the slightly less potent CYP3A inhibitor ketoconazole increased the exposure of fluticasone propionate after a single inhalation by 150%. This resulted in a greater reduction of plasma cortisol as compared with fluticasone propionate alone. Co-treatment with other potent CYP3A inhibitors, such as itraconazole, is also expected to increase the systemic fluticasone propionate exposure and the risk of systemic side-effects. Caution is recommended and long-term treatment with such drugs should if possible be avoided.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

There are insufficient data on the use of salmeterol and fluticasone propionate during pregnancy and lactation in man to assess the possible harmful effects. In animal studies foetal abnormalities occur after administration of beta-2-adrenoreceptor agonists and glucocorticosteroids (see 5.3 'Preclinical Safety Data').

Administration of Seretide to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is

greater than any possible risk to the foetus.

The lowest effective dose of fluticasone propionate needed to maintain adequate asthma control should be used in the treatment of pregnant women.

There are no data available for human breast milk. Both salmeterol and fluticasone propionate are excreted into breast milk in rats. Administration of Seretide to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

#### 4.8 Undesirable effects

As Seretide contains salmeterol and fluticasone propionate, the type and severity of adverse reactions associated with each of the compounds may be expected. There is no incidence of additional adverse events following concurrent administration of the two compounds.

Adverse events which have been associated with salmeterol/fluticasone propionate are given below, listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  and  $<1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1000$  and  $<1/100$ ), and very rare ( $<1/10,000$ ) including isolated reports. Very common, common and uncommon events were derived from clinical trial data. The incidence in placebo was not taken into account. Very rare events were derived from post-marketing spontaneous data.

System Organ Class	Adverse Event	Frequency
Infections & Infestations	Candidiasis of the mouth and throat	Common
Immune System Disorders	Hypersensitivity reactions with the following manifestations:	
	Cutaneous hypersensitivity reactions	Uncommon
	Angioedema (mainly facial and oropharyngeal oedema), Respiratory symptoms (dyspnoea and/or bronchospasm), Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	Very Rare
Endocrine Disorders	Cushing's syndrome, Cushingoid features, Adrenal suppression, Growth retardation in children and adolescents, Decreased bone mineral density, Cataract, Glaucoma	Very Rare
Metabolism & Nutrition Disorders	Hyperglycaemia	Very Rare
Psychiatric Disorders	Anxiety, sleep disorders and behavioural changes, including hyperactivity and irritability (predominantly in children)	Very Rare
Nervous System Disorders	Headache	*Very Common
	Tremor	Common
Cardiac Disorders	Palpitations	Common
	Tachycardia	Uncommon
	Cardiac arrhythmias (including atrial fibrillation, supraventricular tachycardia and extrasystoles).	Very Rare
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	Throat irritation	Common
	Hoarseness/dysphonia	Common
	Paradoxical bronchospasm	Very Rare
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	Muscle cramps	Common
	Arthralgia	Very Rare
	Myalgia	Very Rare

\*Reported commonly in placebo

The pharmacological side effects of beta-2-agonist treatment, such as tremor, palpitations and headache, have been reported, but tend to be transient and reduce with regular therapy.

Due to the fluticasone propionate component, hoarseness and candidiasis (thrush) of the mouth and throat can occur in some patients. Both hoarseness and incidence of candidiasis may be relieved by gargling with water after using the product. Symptomatic candidiasis can be treated with topical anti-fungal therapy whilst still continuing with the Seretide Accuhaler.

Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma (see 4.4 'Special Warnings and Precautions For Use').

There have been very rare reports of hyperglycaemia (see 4.4 'Special Warnings and Precautions for Use').

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur (see 4.4 'Special Warnings and Precautions for Use').

## 4.9 Overdose

There are no data available from clinical trials on overdose with Seretide, however data on overdose with both drugs are given below:

The signs and symptoms of salmeterol overdose are tremor, headache and tachycardia. The preferred antidotes are cardioselective beta-blocking agents, which should be used with caution in patients with a history of bronchospasm. If Seretide therapy has to be withdrawn due to overdose of the beta agonist component of the drug, provision of appropriate replacement steroid therapy should be considered. Additionally, hypokalaemia can occur and potassium replacement should be considered.

Acute: Acute inhalation of fluticasone propionate doses in excess of those recommended may lead to temporary suppression of adrenal function. This does not need emergency action as adrenal function is recovered in a few days, as verified by plasma cortisol measurements. Chronic overdose of inhaled fluticasone propionate: Refer to section 4.4: risk of adrenal suppression. Monitoring of adrenal reserve may be necessary. In cases of fluticasone propionate overdose Seretide therapy may still be continued at a suitable dosage for symptom control.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: Adrenergics and other anti-asthmatics.

ATC Code: R03AK06

#### Seretide Asthma clinical trials

A twelve month study (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), in 3416 adult and adolescent patients with persistent asthma, compared the safety and efficacy of Seretide versus inhaled corticosteroid (Fluticasone Propionate) alone to determine whether the goals of asthma management were achievable. Treatment was stepped up every 12 weeks until \*\*Total control was achieved or the highest dose of study drug was reached. GOAL showed more patients treated with Seretide achieved asthma control than patients treated with ICS alone and this control was attained at a lower corticosteroid dose.

Well-Controlled asthma was achieved more rapidly with Seretide than with ICS alone. The time on treatment for 50% of subjects to achieve a first individual Well-Controlled week was 16 days for Seretide compared to 37 days for the ICS group. In the subset of steroid naive asthmatics the time to an individual Well Controlled week was 16 days in the Seretide treatment compared to 23 days following treatment with ICS.

The overall study results showed:

Percentage of Patients Attaining *Well Controlled (WC) and **Totally Controlled (TC) Asthma over 12 months				
	Salmeterol/FP		FP	
Pre-Study Treatment	WC	TC	WC	TC
No ICS (SABA alone)	78%	50%	70%	40%
Low dose ICS ( ≤ 500mcg BDP or equivalent/day)	75%	44%	60%	28%
Medium dose ICS (>500-1000mcg BDP or equivalent/day)	62%	29%	47%	16%
Pooled results across the 3 treatment levels	71%	41%	59%	28%

\*Well controlled asthma; occasional symptoms or SABA use or less than 80% predicted lung function plus no night-time awakenings, no exacerbations and no side effects enforcing a change in therapy

\*\*Total control of asthma; no symptoms, no SABA use, greater than or equal to 80% predicted lung function, no night-time awakenings, no exacerbations and no side effects enforcing a change in therapy

The results of this study suggest that Seretide 50/100mcg bd may be considered as initial maintenance therapy in patients with moderate persistent asthma for whom rapid control of asthma is deemed essential (see section 4.2).

A double-blind, randomised, parallel group study in 318 patients with persistent asthma aged  $\geq 18$  years evaluated the safety and tolerability of administering two inhalations twice daily (double dose) of Seretide for two weeks. The study showed that doubling the inhalations of each strength of Seretide for up to 14 days resulted in a small increase in beta-agonist-related adverse events (tremor; 1 patient [1%] vs 0, palpitations; 6 [3%] vs 1 [ $<1\%$ ], muscle cramps; 6 [3%] vs 1 [ $<1\%$ ]) and a similar incidence of inhaled corticosteroid related adverse events (e.g. oral candidiasis; 6 [6%] vs 16 [8%], hoarseness; 2 [2%] vs 4 [2%]) compared to one inhalation twice daily. The small increase in beta-agonist-related adverse events should be taken into account if doubling the dose of Seretide is considered by the physician in adult patients requiring additional short-term (up to 14 days) inhaled corticosteroid therapy.

#### Seretide Accuhaler COPD clinical trials

Placebo-controlled clinical trials, over 6 and 12 months, have shown that regular use of Seretide 50/500 micrograms improves lung function and reduces breathlessness and the use of relief medication. Over a 12 month period the risk of COPD exacerbations was reduced from 1.42 per year to 0.99 per year compared with placebo and the risk of exacerbations requiring oral corticosteroids was significantly reduced from 0.81 to 0.47 per year compared with placebo.

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

SMART was a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group 28-week study in the US which randomised 13,176 patients to salmeterol (50 $\mu$ g twice daily) and 13,179 patients to placebo in addition to the patients' usual asthma therapy. Patients were enrolled if  $\geq 12$  years of age, with asthma and if currently using asthma medication (but not a LABA). Baseline ICS use at study entry was recorded, but not required in the study. The primary endpoint in SMART was the combined number of respiratory-related deaths and respiratory-related life-threatening experiences.

#### Key findings from SMART: primary endpoint

Patient group	Number of primary endpoint events /number of patients		Relative Risk (95% confidence intervals)
	salmeterol	placebo	
All patients	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Patients using inhaled steroids	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Patients not using inhaled steroids	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
<b>African-American patients</b>	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

(Risk in bold is statistically significant at the 95% level.)

#### Key findings from SMART by inhaled steroid use at baseline: secondary endpoints

Key findings from SMART by inhaled steroid use at baseline: Secondary endpoints			
	Number of secondary endpoint events /number of patients		Relative Risk  (95% confidence intervals)
	salmeterol	placebo	
Respiratory -related death			
Patients using inhaled steroids	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Patients not using inhaled steroids	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
Combined asthma-related death or life-threatening experience			
Patients using inhaled steroids	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
<b>Patients not using inhaled steroids</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2.39 (1.10, 5.22)</b>
Asthma-related death			
Patients using inhaled steroids	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Patients not using inhaled steroids	9/7049	0/7041	*

(\* =could not be calculated because of no events in placebo group. Risk in bold figures is statistically significant at the 95% level. The secondary endpoints in the table above reached statistical significance in the whole population.) The secondary endpoints of combined all-cause death or life-threatening experience, all cause death, or all cause hospitalisation did not reach statistical significance in the whole population.

#### Mechanism of action:

Seretide contains salmeterol and fluticasone propionate which have differing modes of action. The respective

mechanisms of action of both drugs are discussed below:

#### Salmeterol:

Salmeterol is a selective long-acting (12 hour) beta-2-adrenoceptor agonist with a long side chain which binds to the exo-site of the receptor.

Salmeterol produces a longer duration of bronchodilation, lasting for at least 12 hours, than recommended doses of conventional short-acting beta-2-agonists.

#### Fluticasone propionate:

Fluticasone propionate given by inhalation at recommended doses has a glucocorticoid anti-inflammatory action within the lungs, resulting in reduced symptoms and exacerbations of asthma, without the adverse effects observed when corticosteroids are administered systemically.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

When salmeterol and fluticasone propionate were administered in combination by the inhaled route, the pharmacokinetics of each component were similar to those observed when the drugs were administered separately. For pharmacokinetic purposes therefore each component can be considered separately.

#### Salmeterol:

Salmeterol acts locally in the lung therefore plasma levels are not an indication of therapeutic effects. In addition there are only limited data available on the pharmacokinetics of salmeterol because of the technical difficulty of assaying the drug in plasma due to the low plasma concentrations at therapeutic doses (approximately 200 picogram /ml or less) achieved after inhaled dosing.

#### Fluticasone propionate:

The absolute bioavailability of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects varies between approximately 10-30% of the nominal dose depending on the inhalation device used. In patients with asthma or COPD a lesser degree of systemic exposure to inhaled fluticasone propionate has been observed.

Systemic absorption occurs mainly through the lungs and is initially rapid then prolonged. The remainder of the inhaled dose may be swallowed but contributes minimally to systemic exposure due to the low aqueous solubility and pre-systemic metabolism, resulting in oral availability of less than 1%. There is a linear increase in systemic exposure with increasing inhaled dose.

The disposition of fluticasone propionate is characterised by high plasma clearance (1150ml/min), a large volume of distribution at steady-state (approximately 300l) and a terminal half-life of approximately 8 hours.

Plasma protein binding is 91%.

Fluticasone propionate is cleared very rapidly from the systemic circulation. The main pathway is metabolism to an inactive carboxylic acid metabolite, by the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. Other unidentified metabolites are also found in the faeces.

The renal clearance of fluticasone propionate is negligible. Less than 5% of the dose is excreted in urine, mainly as metabolites. The main part of the dose is excreted in faeces as metabolites and unchanged drug.

## **5.3 Preclinical safety data**

The only safety concerns for human use derived from animal studies of salmeterol xinafoate and fluticasone propionate given separately were effects associated with exaggerated pharmacological actions.

In animal reproduction studies, glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant for man given recommended doses. Animal studies with salmeterol xinafoate have shown embryofetal toxicity only at high exposure levels. Following co-administration, increased incidences of transposed umbilical artery and incomplete ossification of occipital bone were found in rats at doses associated with known glucocorticoid-induced abnormalities.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**



**6.1 List of excipients**

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

**6.3 Shelf life**

18 months

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30° C.

**6.5 Nature and contents of container**

The inhalation powder is contained in blisters held on a formed PVC coated base, with a peelable foil laminate lid. The strip is contained in a moulded plastic device.

The plastic devices are available in cardboard containers, which hold

1 x 28 dose Accuhaler

or

or

or

or

1 x 60 dose Accuhaler

2 x 60 dose Accuhaler

3 x 60 dose Accuhaler

10 x 60 dose Accuhaler

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Instructions for use, handling and disposal**

The Accuhaler releases a powder which is inhaled into the lungs.

A dose indicator on the Accuhaler indicates the number of doses left.

For detailed instructions for use see the Patient Information Leaflet.

**Administrative Data****7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Glaxo Wellcome UK Ltd,

trading as Allen & Hanburys,

Stockley Park West,

Uxbridge,

Middlesex, UB11 1BT

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

Seretide 100 Accuhaler PL10949/0314

Seretide 250 Accuhaler PL10949/0315

Seretide 500 Accuhaler PL10949/0316

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

1 February 1999

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

November 2006

**1.6.3. 企業中核データシートの原文**

