

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Serkep 25 mikrogramov/125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom
Serkep 25 mikrogramov/250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena odmerjena količina (iz ventila) vsebuje:

25 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 125 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz sprožilnika) 21 mikrogramov salmeterola in 110 mikrogramov flutikazonpropionata.

25 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 250 mikrogramov flutikazonpropionata. To ustreza dostavljenemu odmerku (iz sprožilnika) 21 mikrogramov salmeterola in 220 mikrogramov flutikazonpropionata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,73 mg alkohola na vpih.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom

Vsebnik vsebuje belo do umazano belo suspenzijo.

Vsebniki so obdani z belim plastičnim ohišjem z razpršilno odprtino in opremljeni z vijoličnim pokrovčkom.

Vsebniki so obdani z belim plastičnim ohišjem z razpršilno odprtino in opremljeni s temno rdečim pokrovčkom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Če je uporaba kombiniranega zdravila (kombinacije dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 in inhalacijskega glukokortikosteroida) primerna, je zdravilo Serkep indicirano za redno zdravljenje astme pri:

- bolnikov, pri katerih simptomi astme z uporabo inhalacijskega glukokortikosteroida in občasno uporabo (po potrebi) kratkodelujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 niso zadostno nadzorovani,
- ali
- bolnikov, pri katerih so simptomi astme zadostno nadzorovani z uporabo obeh posameznih zdravil, inhalacijskega glukokortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Serkep je indicirano samo pri odraslih, starih 18 let in več.

Zdravilo Serkep ni indicirano za uporabo pri otrocih, starih 12 let ali manj, in pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let.

Odmerjanje

Bolnikom je treba pojasniti, da bo optimalna korist kombinacije salmeterola/flutikazonpropionata dosežena le, če bodo zdravilo uporabljali vsakodnevno, tudi takrat, ko nimajo simptomov bolezni.

Bolnike je potrebno redno spremljati, zato da jakost kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat, ki jo prejemajo, ostaja optimalna in se spremeni samo na podlagi mnenja zdravnika. **Odmerek je treba postopno zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov bolezni. Opomba: Zdravilo Serkep je na voljo samo v dveh jakostih; ni pa na voljo v manjši jakosti s 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata, ki je na voljo pri drugih podobnih zdravilih s kombinacijo teh dveh učinkovin, ki so trenutno na trgu.** Zato je treba v primeru, kadar je potrebno odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida zmanjšati pod 125 mikrogramov, preiti na zdravljenje z alternativnim zdravilom, ki vsebuje kombinacijo salmeterola in flutikazonpropionata z manjšim odmerkom inhalacijskega glukokortikosteroida.

Kadar je možno nadzor simptomov bolezni dolgotrajno vzdrževati z uporabo najmanjše jakosti alternativnega zdravila s kombinacijo obeh učinkovin dvakrat na dan, se lahko v naslednji fazi zdravljenja poskusi z uporabo samega inhalacijskega glukokortikosteroida. Alternativno se lahko pri bolnikih, ki poleg inhalacijskega glukokortikosteroida potrebujejo tudi zdravljenje z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta 2, odmerek tega alternativnega zdravila z najmanjšo jakostjo kombinacije, zmanjša na uporabo zdravila enkrat na dan, če bo po mnenju zdravnika to zadoščalo za vzdrževanje ustreznega nadzora simptomov bolezni. V primeru uporabe zdravila enkrat na dan mora bolnik, ki ima simptome predvsem ponoči, uporabiti odmerek zdravila zvečer, bolnik, ki ima simptome predvsem podnevi, pa mora odmerek zdravila uporabiti zjutraj.

Zdravilo Serkep se ne sme uporabljati pri bolnikih z blago astmo. Pri bolnikih z zmerno persistentno astmo se lahko razmisli o uporabi zdravila Serkep, vendar le v primeru, ko nadzora simptomov ni mogoče vzdrževati z zdravili z manjšo jakostjo, ki vsebujejo manjši odmerek glukokortikosteroida.

Bolnikom je treba predpisati jakost kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat, ki vsebuje odmerek flutikazonpropionata, primeren stopnji njihove bolezni. Če posamezen bolnik potrebuje zdravljenje z odmerki, ki so izven priporočenega režima odmerjanja, mu je treba predpisati primeren odmerek agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 in/ali glukokortikosteroida.

Priporočeni odmerki:

Odrasli, stari 18 let in starejši:

- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 125 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan,
- ali
- dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 250 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Pri odraslih z zmerno persistentno astmo (definirano kot bolniki z vsakodnevnimi simptomi, vsakodnevno uporabo olajševalca in zmernim do hudim zmanjšanjem pretoka zraka), pri katerih je nujno treba doseči hiter nadzor astme, se lahko razmisli o kratkotrajni poskusni uporabi kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat kot začetnega vzdrževalnega zdravljenja. V takšnih primerih je

priporočeni začetni odmerek dva vpiha 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan. **Opomba: Zdravilo Serkep ni na voljo v najmanjši jakosti te kombinacije, ki je trenutno na razpolago na trgu, zato bi bilo treba za začetno vzdrževalno zdravljenje pri odraslih z zmerno persistentno astmo predpisati alternativno kombinacijo salmeterola in flutikazonpropionata, ki vsebuje manjši odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida.** Odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida bo morda treba povečati, da se doseže nadzor simptomov astme, ko pa je nadzor enkrat dosežen, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida postopno zmanjšati do najmanjšega odmerka, s katerim se vzdržuje učinkovit nadzor simptomov. Presoditi je treba o primernosti prehoda zdravljenja iz kombinacije v najmanjšem odmerku na zdravljenje s samim inhalacijskim glukokortikosteroidom. Bolnike, ki preidejo na zdravljenje s samim inhalacijskim kortikosteroidom, je treba redno spremljati.

V primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev hude stopnje bolezni očitna korist pri začetnem vzdrževalnem zdravljenju, v primerjavi z uporabo inhalacijskega flutikazonpropionata samega, ni bila dokazana. V splošnem pri večini bolnikov ostajajo zdravila prvega izbora inhalacijski glukokortikosteroidi. Zdravilo Serkep ni namenjeno začetnemu zdravljenju blage astme. Pri bolnikih s hudo astmo je pred uvedbo katere koli fiksne kombinacije priporočljivo določiti ustrezni odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Serkep pri otrocih, starih 12 let in mlajših, ter mladostnikih, starih 13 – 17 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Serkep ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.1).

Priporočljivo je, da bolniki, ki imajo težave oz. pri katerih je verjetno, da bodo imeli težave s koordinacijo sprožitve inhalatorja in vdih, skupaj z zdravilom Serkep uporabijo podaljšek AeroChamber Plus®. **Z zdravilom Serkep se lahko uporablja samo podaljšek AeroChamber Plus®.** Drugi podaljški se ne smejo uporabljati z zdravilom Serkep in bolniki ne smejo prehajati z enega podaljška na drugega.

Bolnike je treba naučiti pravilne uporabe inhalatorja in inhalacijskega podaljška ter skrbi zanj. Tehniko bolnikove uporabe je treba preveriti, da se zagotovi optimalni vnos inhaliranega zdravila v pljuča. **Bolniki morajo uporabljati priporočeni podaljšek, saj zamenjava z drugim podaljškom lahko pomeni spremembe v odmerku, ki se vnese v pljuča (glejte poglavje 4.4).**

Ponovno titracijo do najmanjšega učinkovitega odmerka je treba izvesti vedno, kadar bolniki, ki so prej uporabljali alternativno zdravilo in podaljšek, preidejo na zdravilo Serkep z ali brez podaljška AeroChamber Plus®.

Posebne skupine bolnikov:

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatkov o uporabi kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo.

Način uporabe

za inhaliranje

Navodila za uporabo:

Bolnike je treba poučiti o pravilni uporabi njihovega inhalatorja (glejte navodilo za uporabo). Med inhaliranjem mora bolnik po možnosti sedeti ali stati. Inhalator je namenjen za uporabo v pokončnem položaju.

Preizkus inhalatorja:

Pred prvo uporabo inhalatorja morajo bolniki preizkusiti, če deluje. Bolniki naj z rahlim stiskom ob straneh snamejo pokrovček ustnika. Inhalator naj primejo s palcem in kazalcem, s palcem na spodnjem delu inhalatorja pod ustnikom. Da se prepričajo o njegovem delovanju, naj bolniki inhalator dobro pretresejo, usmerijo ustnik stran od sebe in čvrsto pritisnejo na inhalator, da se sproži odmerka v zrak. Te korake je treba ponoviti vsaj trikrat in pred vsako sprožitvijo odmerka inhalator pretresti, dokler števec ne kaže 120.

Če se inhalator ne uporablja teden dni ali več ali če postane zelo mrzel (pod 0 °C), je treba sneti pokrovček ustnika, inhalator dobro pretresti in pred uporabo sprožiti dva odmerka v zrak. Ob vsaki sprožitvi inhalatorja se števec pomakne za eno navzdol.

Uporaba inhalatorja:

1. Bolniki naj z rahlim stiskom ob straneh snamejo pokrovček ustnika.
2. Preverijo naj, če sta notranjost in zunanost inhalatorja, vključno z ustnikom, brez tujih delcev.
3. Inhalator naj dobro pretresejo, da odstranijo morebitne tuje delce in da se vsebina inhalatorja enakomerno premeša.
4. Inhalator naj primejo s palcem in kazalcem, s palcem na spodnjem delu inhalatorja pod ustnikom, in ga držijo v pokončnem položaju.
5. Izdihnejo naj, kolikor le lahko in nato vstavijo ustnik med zobe in med ustnici. Bolnike je treba podučiti, naj ne ugriznejo v ustnik.
6. V trenutku, ko začnejo vdihovati skozi usta, naj s kazalcem močno pritisnejo na zgornji del inhalatorja, da sprosti zdravilo. Obenem naj nadaljujejo z enakomernim in globokim vdihom.
7. Medtem ko zadržujejo dih, naj vzamejo inhalator iz ust in odmaknejo prst z zgornjega dela inhalatorja. Zadržujejo naj dih, dokler morejo.
8. Za naslednji vpih zdravila naj držijo inhalator v pokončnem položaju, počakajo približno pol minute in ponovijo korake od 3 do 7.
9. Po uporabi naj ustnik vedno takoj zaščitijo s pokrovčkom tako, da močno pritisnejo in namestijo pokrovček v ustrezen položaj. To ne zahteva posebne moči, pokrovček se mora zaskočiti v pravilen položaj.

POMEMBNO

Korake, opisane pod zaporednimi številkami 5, 6 in 7, naj bolniki izvajajo počasi. Pomembno je, da začnejo tik pred uporabo inhalatorja vdihovati čim bolj počasi. Prvih nekaj inhalacij naj postopek inhalacije vadijo pred ogledalom. Če opazijo, da z vrha inhalatorja ali iz kotičkov ust uhaja "meglica", morajo korake, opisane od zaporedne številke 3 naprej, ponoviti.

Bolniki naj usta splaknejo z vodo in izpljunejo in/ali si umijejo zobe po vsakem odmerku zdravila, da bi zmanjšali tveganje za orofaringealno kandidozo in hripavost.

Ko števec pokaže številko 20, morajo bolniki poskrbeti, da bodo dobili nov inhalator. Števec se bo ustavil na številki 0, ko bodo porabljeni vsi priporočeni vpihi. Ko je na števcu številka 0, morajo inhalator zamenjati.

Bolniki naj nikdar ne poskušajo spreminjati številke na števcu ali sneti števca z ohišja. Števca ni mogoče ponastaviti in je trajno pritrjen na notranjost ohišja.

Čiščenje (podrobno opisano tudi v navodilu za uporabo): Inhalator je treba očistiti vsaj enkrat na teden.

1. Odstranite pokrovček ustnika.
2. Vsebnika ne odstranjujte iz plastičnega ohišja.
3. Notranjost in zunanost ustnika ter površino plastičnega ohišja obrišite s suho krpo ali robčkom.
4. Ponovno namestite pokrovček ustnika. To ne zahteva posebne moči, pokrovček se mora zaskočiti v pravilnem položaju.

INHALATORJA NE UMIVAJTE IN NJEGOVIH DELOV NA POTAPLJAJTE V VODO.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme, pri katerih je potreben hitro in kratkodelujoči bronhodilatator. Bolnike je treba poučiti, da morajo imeti svoj inhalator za lajšanje akutnih astmatičnih napadov vedno na razpolago.

Zdravljenja s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat se ne sme uvesti med akutnim poslabšanjem astme oziroma če bolezen pomembno in hitro napreduje.

Med zdravljenjem s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat se lahko pojavijo resni neželeni učinki, povezani z astmo, in poslabšanja astme. Bolnikom je treba pojasniti, da naj v takšnih primerih nadaljujejo z uporabo zdravila, vendar pa naj poiščejo zdravniško pomoč, če simptomi astme ostanejo nenadzorovani ali se po začetku uporabe zdravila Serkep poslabšajo.

Povečana potreba po uporabi zdravil za lajšanje simptomov astme (kratkodelujočih bronhodilatatorjev) ali zmanjšan odziv na zdravilo za lajšanje simptomov kaže na poslabšanje nadzora bolezni. Takšni bolniki potrebujejo ustrezno zdravniško obravnavo.

Nenadno in progresivno poslabšanje nadzora astme je lahko življenjsko ogrožajoče. Takšni bolniki potrebujejo urgentno zdravniško oskrbo. Morda bo potrebno zdravljenje z večjim odmerkom glukokortikosteroida.

Ko je dosežen nadzor simptomov astme, je možno presoditi o primernosti postopnega zmanjšanja odmerka salmeterola/flutikazonpropionata. Pomembno je, da bolnike po zmanjšanju odmerka redno spremljamo. Uporablja naj se najmanjši še učinkoviti odmerek kombinacije salmeterola in flutikazonpropionata (kar lahko pomeni menjavo zdravila z alternativno fiksno kombinacijo salmeterola in flutikazonpropionata, ki vsebuje manjši odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida) (glejte poglavje 4.2).

Zaradi tveganja za poslabšanje astme se zdravljenje s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat ne sme prenehati nenadoma. Odmerek zdravila je treba zmanjševati postopoma, pod zdravniškim nadzorom.

Tako kot vsa inhalacijska zdravila, ki vsebujejo glukokortikosteroide, je treba tudi kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo in glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihalnih poti. Uvesti je potrebno ustrezno zdravljenje, če je to indicirano.

Kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat lahko pri velikih terapevtskih odmerkih redko povzroči srčne aritmije, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo ter blago prehodno zmanjšanje serumskega kalija. Kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat je treba zato uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hudo kardiovaskularno bolezen ali motnje srčnega ritma, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, tirotoksikozo, nezdravljeno hipokaliemijo ali pri bolnikih s predispozicijo za nizke vrednosti serumskega kalija.

Zelo redko so poročali o povečanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradokсни bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega dihanja in zasoplosti takoj po odmerjanju. Paradokсни bronhospazem se odziva na hitro delujoče bronhodilatatorje in ga je treba zdraviti takoj. Uporabo zdravila Serkep je treba nemudoma opustiti, oceniti stanje bolnika in po potrebi uvesti alternativno

zdravljenje.

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, kot so tremor, palpitacije in glavobol, vendar so bili prehodni in so se zmanjšali z rednim zdravljenjem.

Sistemiški učinki se lahko pojavijo pri zdravljenju s katerim koli inhalacijskim glukokortikosteroidom, še posebej pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Verjetnost pojava sistemskih učinkov pa je vendarle veliko manjša kot pri zdravljenju s peroralnimi glukokortikosteroidi. Možni sistemiški učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze, zmanjšanje mineralne kostne gostote, katarakto in glavkom. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih) (glejte podnaslov *Pediatrična populacija* spodaj za informacije o sistemskih učinkih inhalacijskih glukokortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih). **Pomembno je torej, da bolnike redno spremljamo in da se odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor bolezni.**

Pri sistemiški in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu za oceno možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemiški in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z velikimi odmerki inhalacijskih glukokortikosteroidov lahko posledično povzroči supresijo nadledvične žleze in akutno adrenalno krizo. Zelo redki primeri supresije nadledvične žleze in akutne adrenalne krize so bili tudi opisani pri uporabi odmerkov flutikazonpropionata med 500 in manj kot 1.000 mikrogrami. Okoliščine, v katerih lahko pride do pojava akutne adrenalne krize, vključujejo travmo, kirurški poseg, okužbo ali kakršno koli nenadno zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni in lahko vključujejo anoreksijo, abdominalno bolečino, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzeo, bruhanje, hipotenzijo, zmanjšano stopnjo zavesti, hipoglikemijo in epileptične napade. Med obdobjem stresa ali načrtovanega kirurškega posega je potrebno razmisliti o dodatnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikosteroidi.

Sistemska absorpcija salmeterola in flutikazonpropionata poteka pretežno preko pljuč. Ker lahko uporaba podaljška skupaj z odmernim inhalatorjem poveča vnos zdravila v pljuča, se je treba zavedati, da lahko to potencialno vodi do povečanega tveganja za sistemske neželene učinke. Farmakokinetični podatki po enkratnem odmerjanju so pokazali, da je sistemska izpostavljenost salemetrolu in flutikazonpropionatu lahko povečana tudi za dvakrat, kadar se skupaj s fiksno kombinacijo salmeterola in flutikazonpropionata uporablja podaljšek AeroChamber Plus®, v primerjavi z uporabo podaljška Volumatic®.

Zaradi koristi zdravljenja z inhalacijskim flutikazonpropionatom se zmanjša potreba po zdravljenju s peroralnimi kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s peroralnimi kortikosteroidi, pa lahko tveganje za okvarjeno adrenalno rezervo traja še znaten čas. Zato je treba te bolnike zdraviti še posebej previdno in redno spremljati delovanje skorje nadledvične žleze. Tveganje obstaja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti nujno potrebovali zdravljenje z velikimi odmerki glukokortikosteroidov. Takšno možnost rezidualne okvare je potrebno vedno upoštevati pri urgentnih in načrtovanih okoliščinah, ki lahko izzovejo stres. Potrebno je razmisliti o ustreznem glukokortikosteroidnem zdravljenju. Pred načrtovanimi posegi bo o obsegu okvare nadledvične žleze morda potrebno pridobiti mnenje ustreznega specialista.

Ritonavir lahko znatneje poveča koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi. Sočasni uporabi se je torej potrebno izogibati, razen v primerih, ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih glukokortikosteroidnih neželenih učinkov. Večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov obstaja tudi pri uporabi flutikazonpropionata v kombinaciji z drugimi močnimi

zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5).

O okužbah spodnjih dihal (zlasti pljučnici in bronhitisu) so pogosteje poročali pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki so v 3-letni študiji prejeli salmeterol in flutikazonpropionat v obliki fiksne kombinacije preko pripomočkov Diskus®/Accuhaler® v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.8). V 3-letni KOPB študiji so imeli starejši bolniki, bolniki z nižjim indeksom telesne mase ($< 25 \text{ kg/m}^2$) in bolniki z zelo hudo boleznijo ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ pričakovane) največje tveganje za razvoj pljučnice, ne glede na zdravljenje. Zdravniki morajo ostati pozorni na možen razvoj pljučnice in drugih okužb spodnjih dihal pri bolnikih s KOPB, saj se klinične lastnosti takih okužb in zapleti pogosto prekrivajo. Če je bolnik s hudo KOPB prebolel pljučnico, je treba zdravljenje z zdravilom Serkep ponovno ovrednotiti. Varnost in učinkovitost zdravila Serkep nista bili dokazani pri bolnikih s KOPB, zato zdravilo Serkep ni indicirano za uporabo pri zdravljenju bolnikov s KOPB.

Sočasna uporaba sistemskega ketokonazola bistveno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih učinkov (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 se je zato treba izogibati, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Tveganje je lahko še zlasti veliko pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ki prejema velike odmerke flutikazonpropionata (običajno ≥ 1.000 mikrogramov/dan). Pojavijo se lahko sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Med možnimi sistemskimi neželenimi učinki so Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, akutna adrenalna kriza in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih. Redkeje pa se pojavi spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo. Premisliti je treba o napotitvi otroka ali mladostnika k pediatričnemu pulmologu.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z inhalacijskimi glukokortikosteroidi je priporočljivo redno spremljati telesno višino otrok. **Odmerek inhalacijskega glukokortikosteroida je treba zmanjšati na najmanjši odmerek, ki še zadošča za učinkovit nadzor simptomov astme. Opomba: Zdravilo Serkep je na voljo samo v dveh jakostih. Zdravilo ni na voljo v manjši jakosti zdravila, ki vsebuje 25 mikrogramov salmeterola in 50 mikrogramov flutikazonpropionata in predstavlja jakost, ki bi bila predpisana za uporabo pri otrocih. Poleg tega varnost in učinkovitost zdravila Serkep pri otrocih, starih 12 let in mlajših, in mladostnikih, starih od 13 – 17 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila Serkep zaenkrat ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).**

Zdravilo Serkep vsebuje etanol.

To zdravilo vsebuje 0,73 mg alkohola na vpih, kar ustreza 12 mg/ml; majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela opaznega učinka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo učinek ali nasprotujejo učinku salmeterola. Pri bolnikih z astmo se je treba izogibati uporabi tako neselektivnih kot selektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, razen v primerih, ko je njihova uporaba utemeljena in nujno potrebna. Možna je resna hipokaliemija, ki je posledica zdravljenja z beta-2 agonistom. Posebna previdnost se svetuje pri akutni hudi astmi, saj se učinek lahko poveča ob sočasnem zdravljenju s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki.

Sočasna uporaba drugih zdravil z beta adrenergičnim delovanjem ima lahko aditiven učinek.

Flutikazonpropionat

V običajnih okoliščinah so po inhalacijskem odmerjanju dosežene majhne koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in visokega sistemskega očistka s citokromom P450 3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije s flutikazonpropionatom so zato malo verjetne.

Pri zdravih osebah, ki so v študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili prejemale flutikazonpropionat intranazalno, so ugotovili, da so se zaradi ritonavirja (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan plazemske koncentracije flutikazonpropionata povečale za več stokrat, serumske koncentracije kortizola pa posledično znatno zmanjšale. Za inhalacijski flutikazonpropionat podatki glede te interakcije sicer niso na voljo, vendar pa lahko pričakujemo znatno povečane vrednosti flutikazonpropionata v plazmi. Poročali so o primerih Cushingovega sindroma in supresije nadledvične žleze. Tej kombinaciji se je potrebno izogibati, razen v primerih, ko korist za bolnika prevlada nad povečanim tveganjem za pojav sistemskih glukokortikoidnih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili vključeni v manjšo študijo, so ugotovili, da se je zaradi ketokonazola (nekoliko manj močan zaviralec CYP3A) izpostavljenost flutikazonpropionatu po eni sami inhalaciji slednjega povečala za 150 %. To je imelo za posledico močnejše zmanjšanje kortizola v plazmi, kot pa pri uporabi flutikazonpropionata samega. Tudi pri sočasnem zdravljenju z drugimi močnimi zaviralci encimov CYP3A, kot so itraconazol, zdravila, ki vsebujejo kobicistat, in zmernimi zaviralci encimov CYP3A, kot je eritromicin, se pričakuje povečano sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za sistemske neželene učinke. Tem kombinacijam se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo možno povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike skrbno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Salmeterol

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna 7-dnevna uporaba ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v obliki inhalacije dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih bistveno povečala plazemsko izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje C_{max} in 15-kratno povečanje AUC). To lahko poveča incidenco drugih sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij) v primerjavi z zdravljenjem s samim salmeterolom ali s samim ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčno frekvenco, vrednosti glukoze v krvi in vrednosti kalija v krvi niso opazili. Sočasna uporaba s ketokonazolom ni podaljšala razpolovnega časa izločanja salmeterola ali povečala kopičenja salmeterola po večkratnem odmerjanju.

Sočasni uporabi ketokonazola se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno večje tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Verjetno obstaja podobno tveganje medsebojnega delovanja z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z itraconazolom, telitromicinom, ritonavirjem).

Zmerni zaviralci CYP3A4

Sočasna 6-dnevna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v obliki inhalacije dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih malenkostno, statistično nepomembno povečala izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje C_{max} in 1,2-kratno povečanje AUC). Med sočasno uporabo z eritromicinom ni bilo nobenih resnih neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Velika količina podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost, povezano s salmeterolom in flutikazonpropionatom.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Serkep se sme nosečnicam predpisati le, če pričakovana korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Nosečnicam se sme predpisati le najmanjši še učinkovit odmerek flutikazonpropionata, ki še zagotavlja zadosten nadzor astme.

Dojenje

Ni znano, ali se salmeterol, flutikazonpropionat/njuni presnovki izločajo v materino mleko.

Študije so pokazale, da se salmeterol, flutikazonpropionat in njuni presnovki izločajo v mleko doječih podgan.

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Serkep, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov pri ljudeh ni, študije na živalih pa niso pokazale vplivov salmeterola ali flutikazonpropionata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Serkep nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Serkep vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, zato lahko pričakujemo vrsto in izraženost neželenih reakcij, ki so povezane z vsako posamezno učinkovino. Zaradi sočasne uporabe obeh učinkovin se dodatni neželeni učinki niso pojavili.

Neželeni učinki, ki so bili povezani z uporabo kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat, so navedeni v nadaljevanju glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), ter neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz podatkov kliničnih preskušanj. Pogostnost pri placebo ni bila upoštevana.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza ustne votline in žrela pljučnica bronhitis kandidoza požiralnika	pogosti pogosti ^{1,3} pogosti ^{1,3} redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije z naslednjimi manifestacijami: preobčutljivostne kožne reakcije angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem) respiratorni simptomi (dispneja) respiratorni simptomi (bronhospazem) anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	 občasni redki občasni redki redki
Bolezni endokrinega sistema	Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti	redki ⁴
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija hiperglikemija	pogosti ³ občasni ⁴
Psihiatrične motnje	anksioznost motnje spanja vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo (predvsem pri otrocih) depresija, agresivnost (predvsem pri otrocih)	občasni občasni redki neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol tremor	zelo pogosti ¹ občasni
Očesne bolezni	katarakta glavkom zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)	občasni redki ⁴ neznana pogostnost

Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	tahikardija	občasni
	srčne aritmije (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami)	redki
	atrijska fibrilacija	občasni
	angina pectoris	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis	zelo pogosti ^{2,3}
	draženje žrela	pogosti
	hripavost/disfonija	pogosti
	sinusitis	pogosti ^{1,3}
	paradoksni bronhospazem	redki ⁴
Bolezni kože in podkožja	kontuzije	pogosti ^{1,3}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	pogosti
	zlomi kosti zaradi poškodb	pogosti ^{1,3}
	artralgija	pogosti
	mialgija	pogosti

¹ Pogosta poročila pri placebo

² Zelo pogosta poročila pri placebo

³ Poročila v 3 letih v študiji pri bolnikih s KOPB

⁴ Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, kot so tremor, palpitacije in glavobol. Običajno so bili prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili.

Tako kot pri zdravljenju z drugimi inhalacijskimi zdravili se lahko pojavi paradoksni bronhospazem, ki se kaže s pojavom piskajočega dihanja in zasoplosti takoj po odmerjanju. Paradoksni bronhospazem se odzove na hitro delujoče bronhodilatatorje in ga je treba zdraviti takoj. Uporabo zdravila Serkep je treba nemudoma opustiti, oceniti stanje bolnika in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Zaradi flutikazonpropionata se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo hripavost in kandidoza (soor) ustne votline in žrela ter redko požiralnika. Oboje, hripavost in pojavnost kandidoze ustne votline in žrela, se lahko ublaži z izpiranjem ustne votline z vodo in/ali umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatska kandidoza se lahko, ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Serkep, zdravi s topikalnimi protiglivičnimi zdravili.

Pediatrična populacija

Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresijo nadledvične žleze in zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih se lahko

pojavijo anksioznost, motnje spanja in vedenjske spremembe, vključno s hiperaktivnostjo ter razdražljivostjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat med kliničnimi preskušnji ni, vendar pa so v nadaljevanju podani podatki o prevelikem odmerjanju posamezne učinkovine.

Salmeterol

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, povišanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če se mora zdravljenje z zdravilom Serkep opustiti zaradi prevelikega odmerjanja agonista adrenergičnih receptorjev beta, bo morda potrebno zagotoviti ustrezno nadomestno zdravljenje s samim kortikosteroidom. Lahko se pojavi tudi hipokaliemija, zato je treba spremljati ravni kalija v serumu. Morda bo potrebno nadomeščanje kalija.

Flutikazonpropionat

Akutno: Akutna uporaba inhalacijskega flutikazonpropionata v odmerkih, ki so večji od priporočenih, lahko povzroči začasno supresijo nadledvične žleze. Nujni ukrepi zaradi tega niso potrebni, saj se delovanje nadledvične žleze v nekaj dneh povrne, kar se lahko ugotovi z merjenjem koncentracije kortizola v plazmi.

Kronično preveliko odmerjanje inhalacijskega flutikazonpropionata: Potrebno je spremljanje adrenalne rezerve. Morda bo potrebno zdravljenje s sistemskim glukokortikosteroidom. Ko je bolnik stabilen, je treba nadaljevati zdravljenje z inhalacijskim glukokortikosteroidom v priporočenem odmerku (glejte poglavje 4.4).

V primeru akutnega in kroničnega prevelikega odmerjanja flutikazonpropionata se mora zdravljenje z zdravilom Serkep nadaljevati z odmerki, ki zadoščajo za nadzor simptomov bolezni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov, oznaka ATC: R03AK06

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Serkep vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različen mehanizem delovanja.

V nadaljevanju je predstavljen mehanizem delovanja vsake posamezne učinkovine.

Salmeterol:

Salmeterol je dolgodelujoči (12 ur) selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 z dolgo stransko verigo, ki se veže na zunanji segment receptorja.

Salmeterol povzroča dolgotrajnejšo bronhodilatacijo (najmanj 12-urno), kot se jo doseže s priporočenimi odmerki običajnih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2.

Flutikazonpropionat:

Inhalacijski flutikazonpropionat ima pri priporočenih odmerkih glukokortikoidni protivnetni učinek v pljučih, s posledično ublažitvijo simptomov in zmanjšanjem števila poslabšanj astme. Njegovi neželeni učinki so v primerjavi s sistemsko uporabo glukokortikosteroidov redkejši.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat pri zdravljenju astme

V dvanajstmesečni študiji (GOAL; "Gaining Optimal Asthma Control"), v katero je bilo vključenih 3.416 odraslih in mladostnikov s persistentno astmo, so varnost in učinkovitost kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat primerjali z uporabo inhalacijskega glukokortikosteroida (flutikazonpropionata) samega, da bi tako ugotovili dosegljivost ciljev zdravljenja astme. Zdravljenje se je stopnjevalo vsakih 12 tednov, dokler ni bil dosežen *popoln nadzor*** ali največji odmerek v študiji uporabljenega zdravila. Študija GOAL je pokazala, da je bil s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat dosežen nadzor astme pri večjem številu bolnikov, kot pa pri zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom samim, poleg tega je bil nadzor dosežen pri manjšem odmerku glukokortikosteroida.

S kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat je bil *dober nadzor* * astme dosežen hitreje kot z inhalacijskim kortikosteroidom samim. Pri 50 % oseb je bil prvi posamezni teden z *dobrim nadzorom* dosežen po 16 dneh zdravljenja s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat oziroma po 37 dneh zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom. Pri podskupini bolnikov z astmo, ki se predhodno še niso zdravili s kortikosteroidi, je bil posamezni teden z *dobrim nadzorom* dosežen po 16 dneh zdravljenja s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat oziroma po 23 dneh zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom.

Povzetek rezultatov študije:

Odstotek bolnikov, pri katerih je bil dosežen dober nadzor* (DN) oziroma popoln nadzor** (PN) astme po 12 mesecih				
Zdravljenje pred vključitvijo v študijo	salmeterol/ flutikazonpropionat		flutikazonpropionat	
	DN	PN	DN	PN
Brez inhalacijskega kortikosteroida (le kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta)	78 %	50 %	70 %	40 %

Majhen odmerek inhalacijskega kortikosteroida (≤ 500 mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	75 %	44 %	60 %	28 %
Srednji odmerek inhalacijskega kortikosteroida ($> 500 - 1.000$ mikrogramov beklometazondipropionata ali ekvivalenta/dan)	62 %	29 %	47 %	16 %
Skupni rezultati po vseh 3 stopnjah zdravljenja	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dober nadzor (DN) astme: ≤ 2 dneva s simptomi z oceno nad 1 (simptomi z oceno 1 so definirani kot "eno kratkotrajno obdobje simptomov v teku dneva"), uporaba kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta na ≤ 2 dneva in ob $\leq$ štirih priložnostih na teden, ≥ 80 % predvidenega največjega jutranjega pretoka zraka med izdihom in brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi terjali spremembo zdravljenja.

**Popoln nadzor (PN) astme: brez simptomov, brez uporabe kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ≥ 80 % predvidenega največjega jutranjega pretoka zraka med izdihom, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, ki bi terjali spremembo zdravljenja.

Rezultati te študije kažejo, da se pri bolnikih z zmerno persistentno astmo, pri katerih je treba hitro doseči nadzor astme, za začetno vzdrževalno zdravljenje lahko uporabi kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat v odmerku 50/100 mikrogramov dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Dvojno slepa, randomizirana študija vzporednih skupin, izvedena pri 318 bolnikih s persistentno astmo, starih ≥ 18 let, je ovrednotila varnost in prenašanje uporabe dvojnega odmerka kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat (2 vpiha dvakrat na dan) v trajanju dveh tednov. Študija je pokazala, da se je pri podvojitvi odmerka posamezne jakosti kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat v času do 14 dni nekoliko povečala pojavnost z agonisti adrenergičnih receptorjev beta povezanih neželenih učinkov (tremor; 1 bolnik [1 %] vs 0, palpitacije; 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], mišični krči; 6 [(3 %] vs 1 [< 1 %]), pojavnost z inhalacijskimi glukokortikosteroidi povezanih neželenih učinkov (npr. oralna kandidoza; 6 [6 %] vs 16 [8 %], hripavost 2 [2 %] vs 4 [2 %]) pa je ostala podobna kot pri uporabi ene inhalacije dvakrat na dan. Pri odločanju za podvojitev odmerka kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkotrajno zdravljenje (do 14 dni) z inhalacijskim glukokortikosteroidom, mora zdravnik upoštevati možnost nekoliko večje pojavnosti z agonisti adrenergičnih receptorjev beta povezanih neželenih učinkov.

Astma

Multicentrično preskušanje salmeterola pri zdravljenju astme (SMART; "The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial")

Multicentrično preskušanje salmeterola pri zdravljenju astme (SMART) je bila 28-tedenska študija, izvedena v Združenih državah, ki je ocenjevala varnost salmeterola v primerjavi s placebom kot dodatek k običajnem zdravljenju pri odraslih bolnikih in mladostnikih. Čeprav ni bilo pomembnih razlik v primarno opazovanem dogodku, skupnemu številu smrti in življenjsko ogrožajočih dogodkov, povezanih z dihalo, je študija pokazala pomembno povečanje smrti, povezanih z astmo, pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol (13 smrti od 13.176 bolnikov, zdravljenih s salmeterolom, proti 3 smrtim od 13.179 bolnikov na placebo). Študija ni bila zasnovana za oceno vpliva sočasne uporabe inhalacijskega kortikosteroida in samo 47 % bolnikov je poročalo o uporabi inhalacijskega kortikosteroida ob izhodišču.

Varnost in učinkovitost kombinacije salmeterol/FP (flutikazonpropionat) proti FP samemu pri

zdravljenju astme

Izvedeni sta bili dve multicentrični 26-tedenski študiji za primerjavo varnosti in učinkovitosti kombinacije salmeterol/FP proti FP samemu, ena pri odraslih bolnikih in mladostnikih (AUSTRI preskušanje), druga pa pri pediatričnih bolnikih, starih 4 – 11 let (VESTRI preskušanje). Pri obeh študijah so imeli vključeni bolniki zmerno do hudo persistentno astmo z anamnezo hospitalizacije v povezavi z astmo ali s poslabšanji astme v preteklem letu. Primarni cilj vsake študije je bil določiti, ali je bil dodatek LABA (dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta) k zdravljenju z inhalacijskim kortikosteroidom (salmeterol/FP) neinferioren zdravljenju s samim inhalacijskim kortikosteroidom (FP) glede tveganja za resne, z astmo povezane dogodke (hospitalizacija, povezana z astmo, endotrahealna intubacija in smrt). Sekundarni cilj učinkovitosti teh študij je bil oceniti, ali je kombinacija inhalacijski kortikosteroid/LABA (salmeterol/FP) superiorna zdravljenju s samim inhalacijskim kortikosteroidom (FP) glede hudega poslabšanja astme (opredeljeno kot poslabšanje astme, ki zahteva uporabo sistemskih kortikosteroidov vsaj 3 dni ali hospitalizacija bolnikov ali obisk oddelka njune medicinske pomoči zaradi astme, ki je zahteval uporabo sistemskih kortikosteroidov).

V preskušanju AUSTRI je bilo randomiziranih in je prejelo zdravljenje skupno 11.679 bolnikov, v preskušanju VESTRI pa 6.208 bolnikov. Kar zadeva primarni opazovani dogodek varnosti, je bila v obeh preskušanjih dosežena neinferiornost (glejte preglednico spodaj).

Resni dogodki, povezani z astmo, v 26-tedenskih preskušanjih AUSTRI in VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP sam (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP sam (n = 3.101)
Sestavljeni opazovani dogodek (hospitalizacija, povezana z astmo, endotrahealna intubacija ali smrt)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Razmerje tveganja za salmeterol-FP/FP (95 % IZ)	1,029 (0,638 – 1,662) ^a		1,285 (0,726 – 2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija, povezana z astmo	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

^a Če je bila dobljena zgornja meja 95 % IZ za relativno tveganje manj kot 2,0, je bila s tem ugotovljena neinferiornost.

^b Če je bila dobljena zgornja meja 95 % IZ za relativno tveganje manj kot 2,675, je bila s tem ugotovljena neinferiornost.

Kot sekundarni izid učinkovitosti so v obeh študijah ugotovili skrajšanje časa do prvega poslabšanja astme za kombinacijo salmeterol/FP v primerjavi s samim FP, vendar je bila razlika statistično značilna le v preskušanju AUSTRI:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP sam (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP sam (n = 3.101)
Število bolnikov s poslabšanjem astme	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Razmerje tveganja za salmeterol-FP/FP (95 % IZ)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrična populacija

V preskušanju SAM101667, izvedenem pri 158 otrocih, starih od 6 do 16 let s simptomatsko astmo, je bila kombinacija salmeterol/flutikazonpropionat enako učinkovita kot podvojeni odmerki flutikazonpropionata glede nadzora simptomov in delovanja pljuč. Ta študija ni bila zasnovana z namenom raziskave vpliva na poslabšanja.

V preskušanju, ki je vključevalo otroke, stare 4 do 11 let (n = 428), so zdravilo salmeterol/flutikazonpropionat Diskus® (50/100 mikrogramov, en vpih dvakrat na dan) primerjali z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat MDI (25/50 mikrogramov, dva vpiha dvakrat na dan) tekom 12-tedenskega obdobja zdravljenja. Prilagojena srednja sprememba od izhodiščne vrednosti srednjega največjega jutranjega pretoka zraka pri izdihu tekom tednov 1-12 je bila 37,7 l/min v skupini z zdravilom Diskus® in 38,6 l/min v skupini z zdravilom MDI. Izboljšanja v lajšanju simptomov ter dnevih in nočeh brez simptomov so bila prav tako vidna v obeh skupinah.

Izvedena je bila multicentrična, 8-tedenska, dvojno slepa študija za oceno varnosti in učinkovitosti salmeterol-FP MDI (25/50 mikrogramov, 1 ali 2 vpiha dvakrat na dan) v primerjavi s samim FP (50 mikrogramov, 1 ali 2 vpiha dvakrat na dan) pri japonskih pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 4 leta) z infantilno bronhialno astmo. 99 % (148/150) bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje kombinacije salmeterol-FP, in 95 % (142/150) bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje samega FP, je zaključilo dvojno slepo obdobje študije. Varnost dolgotrajnega zdravljenja s salmeterol-FP MDI (25/50 mikrogramov, 1 ali 2 vpiha dvakrat na dan) je bila ocenjena v 16-tedenskem odprtem podaljšanem obdobju zdravljenja. Podaljšano obdobje je zaključilo 93 % (268/288) bolnikov. Študija ni uspela doseči primarnega končnega cilja učinkovitosti, opredeljenega kot povprečna sprememba glede na izhodišče v celokupni oceni simptomov astme (dvojno slepo obdobje). Ni pokazala statistično značilne superiornosti v prid kombinacije salmeterol-FP v primerjavi s samim FP (95 % IZ [-2,47; 0,54], p = 0,206). Niso opazili klinično pomembnih razlik v varnostnem profilu med kombinacijo salmeterol-FP in FP samim (8-tedensko dvojno slepo obdobje); poleg tega v 16-tedenskem odprtem podaljšanem obdobju niso zaznali nobenih novih varnostnih signalov pri uporabi kombinacije salmeterol-FP. Podatki o učinkovitosti in varnosti kombinacije salmeterol-FP vseeno niso zadostni za določitev razmerja med koristmi in tveganji uporabe te kombinacije pri otrocih, mlajših od 4 let.

Zdravila, ki vsebujejo flutikazonpropionat, pri zdravljenju astme v nosečnosti

Opazovalna retrospektivna epidemiološka kohortna študija, ki je uporabljala elektronske zapise o zdravju iz Velike Britanije, je bila izvedena za oceno tveganja za resne prirojene malformacije (MCM – *Major Congenital malformations*) po izpostavljenosti inhalacijskemu FP samemu in kombinaciji salmeterol/FP v primerjavi z inhalacijskimi kortikosteroidi, ki ne vsebujejo FP, v prvem trimesečju nosečnosti. V tej študiji primerjava s placebom ni bila vključena.

V kohorti z astmo, kjer je bilo 5.362 nosečnic izpostavljenih inhalacijskim kortikosteroidom v prvem trimesečju nosečnosti, je bilo identificiranih 131 diagnosticiranih MCM; 1.612 (30 %) jih je bilo izpostavljenih FP ali kombinaciji salmeterol/FP, od katerih so identificirali 42 diagnosticiranih MCM. Prilagojeno razmerje verjetnosti za diagnosticirano MCM v 1 letu je bilo 1,1 (95 % IZ: 0,5 – 2,3) za

ženske z zmerno astmo, izpostavljene FP, proti ženskam z zmerno astmo, izpostavljenim inhalacijskim kortikosteroidom brez FP, ter 1,2 (95 % IZ: 0,7 – 2,0) za ženske z občutno do hudo astmo. Identificirali niso nobenih razlik v tveganju za MCM po izpostavljenosti samemu FP v primerjavi z izpostavljenostjo kombinaciji salmeterol/FP v prvem trimesečju nosečnosti. Absolutno tveganje za MCM glede na resnost astme je bilo v območju od 2,0 do 2,9 na 100 nosečnosti, izpostavljenih FP, kar je primerljivo z rezultati iz študije pri 15.840 nosečnicah, ki niso bile izpostavljene zdravilom za zdravljenje astme, v Podatkovni bazi raziskav splošne prakse (*General Practice Research Database*) (2,8 MCM dogodkov na 100 nosečnosti).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Če so salmeterol in flutikazonpropionat dajali v kombinaciji v obliki inhalacije, so bile farmakokinetične lastnosti obeh učinkovin podobne tistim, ki so jih opazili pri dajanju vsake učinkovine posebej. Za farmakokinetične namene lahko torej vsako učinkovino obravnavamo ločeno.

Salmeterol

Salmeterol deluje lokalno v pljučih, zato njegove plazemske koncentracije niso pokazatelj terapevtskih učinkov. Poleg tega je o farmakokinetičnih lastnostih salmeterola na voljo le malo podatkov, saj je zaradi majhnih plazemskih koncentracij pri terapevtskih odmerkih (približno 200 pikogramov/ml ali manj) določanje količine zdravila v plazmi, dosežene po inhalaciji, tehnično oteženo.

Flutikazonpropionat

Pri zdravih osebah se absolutna biološka uporabnost inhalacijskega flutikazonpropionata po enkratnem odmerku giblje približno od 5 do 11 % vnesenega odmerka, odvisno od uporabljenega pripomočka za inhalacijo. Pri bolnikih z astmo so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti inhalacijskemu flutikazonpropionatu.

Flutikazonpropionat se sistemsko absorbira pretežno skozi pljuča. Na začetku je absorpcija hitra, nato pa podaljšana. Preostanek inhaliranega odmerka lahko bolnik pogoltne, vendar pa to zaradi majhne vodotopnosti in predsistemske presnove (posledično je peroralna razpoložljivost manjša od 1 %) le malenkostno prispeva k sistemske izpostavljenosti. Sistemska izpostavljenost se povečuje linearno s povečevanjem inhaliranega odmerka.

Za razporeditev flutikazonpropionata je značilen velik plazemski očistek (1.150 ml/min), velik volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 300 litrov) in približno 8-urni končni razpolovni čas. Vezava na plazemske proteine je 91 %.

Flutikazonpropionat se zelo hitro odstrani iz sistemskega obtoka. Glavna pot izločanja je presnova do neaktivnega presnovka karboksilne kisline, pri čemer je udeležen encim CYP3A4 citokroma P450. V blatu so prisotni tudi drugi nedoločeni presnovki.

Ledvični očistek flutikazonpropionata je neznaten. Z urinom se izloči manj kot 5 % odmerka, predvsem v obliki presnovkov. Pretežni del odmerka se izloči z blatom v obliki presnovkov in v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Pri 31 otrocih z blago astmo, starih od 4 do 11 let, so ocenjevali vpliv 21-dnevnega zdravljenja z inhalatorjem s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat 25/50 mikrogramov (2 vpiha dvakrat na dan s podaljškom ali brez) ali z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat Diskus® 50/100 mikrogramov (1 vdih dvakrat na dan). Sistemska izpostavljenost flutikazonpropionatu z inhalatorjem s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat s podaljškom (107 pg hr/ml [95 % IZ: 45,7, 252,2]) je bila podobna kot z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat Diskus® (138 pg hr/ml [95 % IZ: 69,3, 273,2]), z inhalatorjem s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat brez podaljška pa je bila manjša (24 pg hr/ml [95 % IZ: 9,6, 60,2]). Sistemska izpostavljenost salmeterolu je bila v vseh treh primerih podobna: z inhalatorjem s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat brez podaljška 126 pg hr/ml (95 % IZ: 70, 225), z inhalatorjem s kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat s podaljškom 103 pg hr/ml (95 % IZ: 54, 200) in z zdravilom salmeterol/flutikazonpropionat Diskus® 110 pg hr/ml [95 % IZ: 55, 219]).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S študijami na živalih (ločeno dajanje salmeterola in flutikazonpropionata) so ugotovili, da edino skrb glede varnosti uporabe pri ljudeh predstavljajo učinki, povezani s poudarjenim farmakološkim delovanjem.

S študijami toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri živalih je bilo dokazano, da glukokortikosteroidi povzročijo pojav malformacij (razcepljeno nebo, malformacije skeleta), vendar pa se zdi, da ti eksperimentalni rezultati nimajo pomena za človeka pri uporabi priporočenih odmerkov. Študije, izvedene s salmeterolom na živalih, so pokazale embriofetalno toksičnost le pri veliki izpostavljenosti. Po sočasnem dajanju so pri podganah ugotovili večjo pojavnost transpozicije umbilikalne arterije in nepopolno osifikacijo okcipitalne kosti, in sicer pri odmerkih, za katere je znano, da so povezani z nepravilnostmi, ki jih povzročajo glukokortikoidi. Niti salmeterolijev ksinafoat niti flutikazonpropionat nista pokazala potenciala za genetsko toksičnost.

Številne živalske vrste so bile v obdobju dveh let dnevno izpostavljene zelo velikim koncentracijam hlapov (veliko večjim od tistih, katerim je izpostavljen bolnik) potisnega plina norflurana (HFA 134a), brez CFC. Dokazano je bilo, da potisni plin norfluran (HFA 134a), brez CFC pri teh živalskih vrstah ni imel toksičnega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Potisni plin: norfluran (HFA 134a)
brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Serkep 25 mikrogramov/125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom: 32 mesecev
Serkep 25 mikrogramov/250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom: 24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik vsebuje tekočino pod tlakom. Vsebnika ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C, zaščitite ga pred direktno sončno svetlobo. Ne poškodujte in ne zažigajte vsebnika, tudi če je prazen.

Tako kot pri večini inhalacijskih zdravil v vsebnikih pod tlakom se lahko terapevtski učinek zdravila zmanjša, če je vsebnik hladen.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Suspenzija pod tlakom je pakirana v 16 ml vsebnik iz aluminijeve zlitine, ki je v notranjosti prevlečen s fluoriranim etilen/propilenskim kopolimerom (FEP). Zavarjen je skupaj z odmernim ventilom. Vsebnik je obdan z belim plastičnim ohišjem, ki vključuje razpršilni ustnik in je opremljen z vijoličnim ali temno rdečim pokrovčkom. Ohišje ima vgrajen števec vpihov, ki prikazuje, koliko vpihov še preostane. Številka se prikaže v okencu na zadnji strani plastičnega ohišja. En vsebnik pod tlakom zadostuje za 120 vpihov.

Zdravilo je na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje:

1 x inhalator za 120 vpihov

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02354/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 6. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 10. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 11. 2022

Diskus, Accuhaler in Volumatic so registrirane blagovne znamke skupine GlaxoSmithKline. AeroChamber Plus je registrirana blagovna znamka podjetja Trudell Medical International.