

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Seretide 50 Inhaler N

Seretide 125 Inhaler N

Seretide 250 Inhaler N

inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka (z dávkovacieho ventilu) obsahuje: 25 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 50, 125 alebo 250 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá podanej dávke (z inhalátora) 21 mikrogramov salmeterolu a 44, 110 alebo 220 mikrogramov flutikazón-propionátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Nádobka obsahuje bielu až šedobielu suspenziu.

Nádobky sú vložené do fialových plastových inhalátorov obsahujúcich rozprašovací náustok s krytom proti prachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Seretide je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy v prípadoch, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (s dlhodobou pôsobiacim β_2 -agonistom a inhalačným kortikosteroidom):

- u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným krátkodobou pôsobiacim β_2 -agonistom používaným podľa potreby alebo
- u pacientov, ktorých stav už je dostatočne kontrolovaný liečbou inhalačným kortikosteroidom a dlhodobou pôsobiacim β_2 -agonistom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Cesta podávania: inhalačné použitie.

Pacienti majú byť upozornení, že na dosiahnutie optimálneho účinku sa Seretide Inhaler N musí používať každý deň, dokonca aj počas asymptomatického obdobia.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom tak, aby sila Seretidu, ktorú užívajú, bola vždy optimálna a bola menená len na odporúčanie lekára. **Dávka má byť titrovaná na najnižšiu možnú dávku, ktorá udrží účinnú kontrolu príznakov. Ak budú príznaky pod kontrolou pri užívaní najnižšej sily kombinácie podávanej dvakrát denne, v ďalšom kroku je možné pristúpiť k vyskúšaniam samotného inhalačného kortikosteroidu.** Alternatívne sa u pacientov, ktorých stav vyžaduje podávanie dlhodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu, môže Seretide titrovať na dávku podávanú jedenkrát denne, ak to bude podľa názoru lekára dostatočné na udržiavanie kontroly ochorenia. V prípade dávky podávanej jedenkrát denne sa u pacienta s nočnými príznakmi v anamnéze má dávka podávať večer a u pacienta s príznakmi vyskytujúcimi sa prevažne počas dňa v anamnéze sa má dávka podávať ráno.

Pacientom sa má podávať taká sila Seretidu, ktorá obsahuje dávku flutikazón-propionátu zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Poznámka: sila Seretidu 25 mikrogramov/50 mikrogramov nie je vhodná pre dospelých a deti s ťažkou astmou. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, majú sa predpísať náležité dávky β_2 -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

Odporúčané dávky:

Dospelí a dospelávajúci vo veku od 12 rokov a starší:

Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne
alebo
dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 125 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne
alebo
dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

U dospelých alebo dospelávajúcich so stredne ťažkou perzistentnou astmou (definovaných ako pacienti s každodennými príznakmi, každodenným používaním záchranného lieku a stredne ťažkým až ťažkým stupňom obštrukcie), u ktorých je nevyhnutná rýchla kontrola astmy, je na zváženie podávať krátkodobo Seretide ako začiatočnú udržiavaciu liečbu. V takýchto prípadoch je odporúčaná začiatočná dávka dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne. Po dosiahnutí kontroly astmy je potrebné liečbu zhodnotiť a zvážiť, či pacienti majú prejsť na samotný inhalačný kortikosteroid. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov.

Ak nie je splnené jedno alebo dve z kritérií závažnosti astmy, nebol preukázaný jasný prínos v porovnaní so samotným inhalačným flutikazón-propionátom používaným ako začiatočná udržiavacia liečba. Vo všeobecnosti inhalačné kortikosteroidy zvyčajne zostávajú liekom prvej línie u väčšiny pacientov. Seretide nie je určený na začiatočnú liečbu ľahkej astmy. Sila Seretidu 25 mikrogramov/50 mikrogramov nie je určená pre dospelých a deti s ťažkou astmou; u pacientov s ťažkou astmou sa odporúča nasadiť vhodnú dávku inhalačného kortikosteroidu skôr, ako sa použije akákoľvek kombinácia fixnej liečby.

Pediatrická populácia

Deti vo veku od 4 rokov a staršie:

Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

Maximálna schválená dávka flutikazón-propionátu dodávaná v Seretide Inhaler N u detí je 100 mikrogramov dvakrát denne.

Bezpečnosť a účinnosť Seretide Inhaler N u detí mladších ako 4 roky neboli stanovené (pozri časť 5.1).

Deti mladšie ako 12 rokov môžu mať ťažkosti zosúladiť ovládanie inhalátora s vdychovaním. Použitie inhalačného nástavca spolu s inhalátorom sa odporúča u pacientov, ktorí majú alebo pravdepodobne by mohli mať ťažkosti skoordinať ovládanie inhalátora s vdychovaním. Nedávna klinická štúdia preukázala, že pediatrickí pacienti, ktorí používali inhalačný nástavec dosiahli expozíciu podobnú dospelým, ktorí nepoužívali inhalačný nástavec a pediatrickým pacientom, ktorí používali Diskus, čo je dôkazom, že inhalačné nástavce kompenzujú zlú inhalačnú techniku (pozri časť 5.2).

Pacienti majú byť poučení o správnom používaní a správnej starostlivosti o ich inhalátor a inhalačný nástavec. Má sa skontrolovať ich technika používania, aby sa zaisťovala optimálna dodávka inhalovaného liečiva do pľúc. **Pacienti majú pokračovať v používaní rovnakej značky inhalačného nástavca, keďže zmena inhalačného nástavca môže mať za následok zmenu dávky dodanej do pľúc.**

Po zavedení alebo zmene inhalačného nástavca musí vždy nasledovať retitrácia na najnižšiu účinnú dávku.

Osobitné skupiny pacientov:

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o použití Seretidu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pokyny na použitie:

Pacienti musia byť poučení o správnom používaní inhalátora (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

Počas inhalácie má pacient sedieť alebo stáť. Inhalátor sa má používať vo zvislej polohe.

Vyskúšanie inhalátora:

Pred prvým použitím majú pacienti odstrániť kryt z náustka jemným stisnutím strán krytu, inhalátorom dobre potriasť, pričom majú inhalátor držať medzi prstami a palcom tak, že palec majú položený na spodnej časti pod náustkom a niekoľkokrát streknúť do vzduchu, až kým počítač dávok nebude ukazovať 120, aby sa uistili, že inhalátor funguje. Inhalátorom treba potriasť pred každým streknutím. Ak sa inhalátor nepoužíval dlhšie ako jeden týždeň, pacient má odstrániť kryt z náustka, inhalátorom dobre poriasť a streknúť dvakrát do vzduchu. Pri každom stlačení inhalátora počítač dávok odpočíta jednu dávku.

Používanie inhalátora:

1. Pacienti majú odstrániť kryt z náustka jemným stisnutím strán krytu.
2. Pacienti majú skontrolovať, či sa na vnútornej a vonkajšej strane inhalátora vrátane náustka nenachádzajú uvoľnené častice.
3. Pacienti majú inhalátorom dobre potriasť, aby sa ubezpečili, že všetky uvoľnené častice sú odstránené a obsah inhalátora je rovnomerne premiešaný.
4. Pacienti majú držať inhalátor kolmo medzi prstami a palcom tak, že palec majú položený na spodnej časti pod náustkom.
5. Pacienti majú vydýchnuť čo najviac ako je to možné bez námahy a potom vložiť náustok do úst medzi zuby a pritísnuť okolo neho pery. Pacienti majú byť poučení, aby do náustka nezahryzli.
6. Ihneď po tom, ako pacienti začnú vdychovať cez ústa, majú inhalátor zvrchu silno stlačiť, aby uvoľnili Seretide a zároveň stále plynule a hlboko vdychovať.
7. Pacienti majú zadržať dych, vybrať inhalátor z úst a dať preč prst z hornej časti inhalátora. Pacienti majú zadržiavať dych čo najdlhšie ako je to možné bez námahy.

8. Ak pacienti chcú užiť druhú inhaláciu, majú inhalátor držať kolmo a počkať asi pol minúty pred tým, ako zopakujú kroky 3 až 7.
9. Pacienti majú ihneď vrátiť kryt späť na náustok tak, že ho správne otočia, silno potlačia, až kým nezaklapne. To si nevyžaduje nadmernú silu a pri správnom nasadení krytu bude počut „kliknutie“.

DÔLEŽITÉ

Pri krokoch 5, 6 a 7 sa pacienti nemajú ponáhľať. Je dôležité, aby pacienti začali vdychovať tak pomaly, ako sa len dá, a to tesne pred stlačením inhalátora. Pacienti majú precvičovať užívanie lieku pri niekoľkých prvých použitíach pred zrkadlom. Ak uvidia nad inhalátorom alebo po stranách úst vychádzať "aerosól", musia znovu začať od kroku 3.

Pacienti si majú po každej dávke lieku vypláchnuť ústa vodou a vodu vyplúť a/alebo si vyčistiť zuby, aby sa minimalizovalo riziko vzniku orofaryngálnej kandidózy a zachrípnutia.

Pacienti si majú zabezpečiť ďalší inhalátor už vtedy, keď počítač dávok ukazuje číslo 020. Keď počítač dávok ukazuje 000, inhalátor treba vymeniť.

Pacienti sa nikdy nesmú pokúšať meniť čísla na počítači dávok, ani oddeľovať počítač dávok od kovovej nádobky. Počítač dávok sa nedá vynulovať a je trvalo pripojený k nádobke.

Čistenie (podrobne opísané aj v písomnej informácii pre používateľa):

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne.

1. Odstráni sa kryt z náustka.
2. Pri čistení inhalátora sa nádobka nesmie vytiahnuť z plastového puzdra.
3. Vnútornej aj vonkajšej strane náustka a plastové puzdro sa utrie suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou.
4. Správne otočený kryt treba vrátiť späť na náustok. To si nevyžaduje nadmernú silu a pri správnom nasadení krytu bude počut „kliknutie“.

KOVOVÁ NÁDOBKSA NESMIE DÁVAŤ DO VODY

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Seretide Inhaler N sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú rýchlo a krátkodobo pôsobiace bronchodilatancium. Pacienti majú byť poučení, aby mali svoj inhalátor používaný na zmiernenie akútnych príznakov astmy stále pri sebe.

U pacientov sa Seretide nemá použiť počas exacerbácie, ani ak majú významne sa zhoršujúcu alebo akútne sa zhoršujúcu astmu.

Počas liečby Seretidom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbácie astmy. Pacientom sa má odporučiť, aby pokračovali v liečbe a aby vyhľadali lekársku pomoc. Rovnako to platí aj v prípade, ak sú príznaky astmy po nasadení Seretidu naďalej nekontrolované, alebo ak sa zhoršia.

Zvýšená potreba užívania záchranného lieku (krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií), alebo znížená odpoveď na záchranný liek svedčia o zhoršení kontroly astmy a pacienti majú podstúpiť lekársku kontrolu.

Náhle a pokračujúce zhoršovanie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a pacient má podstúpiť urgentné lekárske vyšetrenie. Má sa zvážiť zvýšenie dávky kortikosteroidu. Pacient má podstúpiť lekársku kontrolu aj v prípade, ak používaná dávka Seretidu nepostačuje na dostatočnú kontrolu astmy.

Ak sú príznaky astmy pod kontrolou, môže sa uvažovať o postupnom znižovaní dávky Seretidu. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa použiť najnižšia účinná dávka Seretidu (pozri časť 4.2).

Liečba Seretidom sa nesmie náhle prerušiť z dôvodu rizika exacerbácie. Dávka má byť titrovaná nadol pod kontrolou lekára.

Tak ako všetky inhalačné kortikosteroidy, aj Seretide sa má podávať opatrne pacientom s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou a s plesňovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak to stav pacienta vyžaduje, má sa bezodkladne začať vhodná liečba.

V zriedkavých prípadoch môže Seretide vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Seretide sa musí používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami alebo abnormalitami srdcového rytmu a u pacientov s diabetom mellitus, tyreotoxikózou, neliečenou hypokaliémiou alebo u pacientov predisponovaných k nízkym hladinám draslíka v sére.

Veľmi zriedkavo bol hlásený vzostup hladín cukru v krvi (pozri časť 4.8) a je potrebné vziať to do úvahy vtedy, ak sa tento liek predpisuje pacientom s diabetom mellitus v anamnéze.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Seretidu Inhaler N sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β_2 -agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú.

Systémové účinky sa môžu objaviť pri akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidoch, hlavne pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí) (informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospievajúcich, pozri ďalej uvedenú časť Pediatrika populácia). **Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne sledovaný a dávka inhalačného kortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.**

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavo boli popísané prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy aj po podávaní dávok flutikazón-propionátu medzi 500 a menej ako 1 000 mikrogramov. Situácie, ktoré môžu potenciálne spustiť akútnu adrenálnu krízu zahŕňajú vystavenie úrazu, chirurgickému zákroku, infekcii alebo akémukoľvek rýchlemu zníženiu dávok. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, znížená úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu a plánovaného chirurgického zákroku sa má zvážiť prídanie systémových kortikosteroidov.

Vzhľadom na to, že systémová absorpcia salmeterolu a flutikazón-propionátu prebieha vo veľkej miere prostredníctvom pľúc, použitie inhalačného nástavca s inhalátorom môže zvýšiť dodanie lieku do pľúc. Má sa vziať do úvahy, že to môže potenciálne viesť k zvýšeniu rizika systémových nežiaducich účinkov.

Prínosom liečby inhalačným flutikazón-propionátom má byť minimalizácia potreby perorálnych steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže počas značnej doby pretrvávať riziko narušenej adrenálnej rezervy. Je potrebné týchto pacientov liečiť s osobitnou obozretnosťou a pravidelne sledovať adrenokortikálnu funkciu. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti vyžadovali akútnu liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. Vždy sa má myslieť na možnosť tejto reziduálnej dysfunkcie v prípade urgentných stavov a pri plánovaných zákrokoch, ktoré môžu spôsobiť stres a má sa zvážiť primeraná liečba kortikosteroidmi. Pred plánovanými zákrokmi môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálnej dysfunkcie s odborníkom.

Ritonavir môže značne zvýšiť koncentráciu flutikazón-propionátu v plazme. Z tohto dôvodu je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu flutikazón-propionátu a ritonaviru, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. Zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov existuje aj pri súbežnom podávaní flutikazón-propionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

V 3-ročnej štúdiu u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), ktorí dostávali salmeterol a flutikazón-propionát vo forme fixnej kombinácie pomocou Diskusu/Accuhalera, bol hlásený zvýšený výskyt infekcií dolných dýchacích ciest (hlavne pneumónie a bronchitídy) v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8). V 3-ročnej štúdiu CHOCHP boli starší pacienti, pacienti s nižším indexom telesnej hmotnosti ($< 25 \text{ kg/m}^2$) a pacienti s veľmi ťažkým ochorením ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ referenčných hodnôt) vystavení najväčšiemu riziku vzniku pneumónie, a to bez ohľadu na liečbu. U pacientov s CHOCHP musia byť lekári ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie a iných infekcií dolných dýchacích ciest, pretože klinické prejavy takýchto infekcií a exacerbácie sa často prekrývajú. Ak u pacienta s ťažkou CHOCHP vznikne pneumónia, liečba Seretidom sa musí prehodnotiť. Bezpečnosť a účinnosť Seretidu Inhaler N neboli stanovené u pacientov s CHOCHP, a preto Seretide Inhaler N nie je indikovaný na použitie v liečbe pacientov s CHOCHP.

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. k predĺženiu QTc intervalu a palpitáciám). Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4, pokiaľ prínosy neprevažujú nad potenciálne zvýšeným rizikom nežiaducich systémových účinkov liečby salmeterolom (pozri časť 4.5).

Poruchy videnia

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR, central serous chorioretinopathy), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci vo veku < 16 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky flutikazón-propionátu (obvykle $\geq 1\,000$ mikrogramov/deň) môžu byť vystavení určitému riziku. Najmä pri vysokých dávkach predpisovaných dlhodobo sa môžu vyskytnúť systémové účinky. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, akútnu adrenálnu krízu a rastovú reterdáciu u detí a dospelávajúcich a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu. Má sa zvážiť odoslanie dieťaťa alebo dospelávajúceho na vyšetrenie k detskému lekárovi špecializujúcemu sa na respiračné ochorenia.

Odporúča sa, aby sa pravidelne sledovala výška detí, ktoré sa dlhodobo liečia inhalačnými kortikosteroidmi. **Dávka inhalačných kortikosteroidov sa má znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržuje efektívna kontrola astmy.**

4.5 Liekové a iné interakcie

Blokátory β -adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. U pacientov s astmou sa má vyhnúť podávaniu neselektívnych aj selektívnych β -blokátorov, pokiaľ ich použitie nie je absolútne indikované. Dôsledkom liečby β_2 -agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Zvláštna opatrnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Súbežné použitie iných β -adrenergných liečiv môže mať aditívny účinok.

Flutikazón-propionát

Za normálnych okolností sa po inhalačnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazón-propionátu, a to vďaka rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovému klírensu sprostredkovanému izoenzýmom CYP3A4 v čreve a pečeni. Z toho dôvodu nie sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón-propionátom pravdepodobné.

V štúdií zameranej na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali intranazálny flutikazón-propionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor izoenzýmu CYP3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k viac ako stonásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie flutikazón-propionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácia o tejto interakcii chýba pre inhalačný flutikazón-propionát, ale očakávajú sa výrazne zvýšené plazmatické hladiny flutikazón-propionátu. Hlásené boli prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov glukokortikoidov.

V malej štúdií u zdravých dobrovoľníkov došlo pri podávaní trochu slabšieho inhibítora CYP3A, ketokonazolu, k zvýšeniu expozície flutikazón-propionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. Toto viedlo k výraznejšiemu zníženiu plazmatickej hladiny kortizolu v porovnaní so samotným flutikazón-propionátom. Zvýšenie systémovej expozície flutikazón-propionátu a rizika systémových nežiaducich účinkov sa očakáva aj pri súbežnej liečbe inými silnými inhibítormi CYP3A, ako sú itrakonazol a lieky obsahujúce kobicistát, a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu týchto kombinácií, pokiaľ prínos neprevažuje možné zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov.

Salmeterol

Silne účinné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým osobám počas 7 dní malo za následok významné zvýšenie plazmatickej expozície salmeterolu (1,4-násobný vzostup C_{max} a 15-násobný vzostup AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu niektorých systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženie QTc intervalu a palpitácie) v porovnaní s podávaním salmeterolu alebo ketokonazolu v monoterapii (pozri časť 4.4).

Nezaznamenali sa klinicky významné účinky na krvný tlak, srdcovú frekvenciu, glykémiu a hladiny draslíka v krvi. Súbežné podávanie ketokonazolu nepredžilo polčas eliminácie salmeterolu, ani nezvýšilo kumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketokonazolu, pokiaľ prínosy neprevažujú potenciálne zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov liečby salmeterolom. Podobné riziko interakcie pravdepodobne existuje aj pri iných silne účinných inhibítoroch CYP3A4 (napr. pri itraconazole, telitromycíne, ritonavíre).

Stredne účinné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie erytromycínu (500 mg perorálne trikrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým osobám počas 6 dní malo za následok malé, ale štatisticky nevýznamné zvýšenie expozície salmeterolu (1,4-násobný vzostup C_{max} a 1,2-násobný vzostup AUC). Súbežné podávanie erytromycínu sa nespájalo so žiadnymi závažnými nežiaducimi účinkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje u ľudí. Štúdie na zvieratách však nepreukázali žiadne účinky salmeterolu alebo flutikazón-propionátu na fertilitu.

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na vznik malformácií alebo fetálnej/neonátálnej toxicity, súvisiaci s užívaním Seretidu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov β_2 -adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie Seretidu gravidným ženám sa má zväziť len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako akékoľvek možné riziko pre plod.

V liečbe gravidných žien sa má používať najnižšia účinná dávka flutikazón-propionátu, ktorá je potrebná na udržiavanie dostatočnej kontroly astmy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa salmeterol a flutikazón-propionát/ich metabolity vylučujú do materského mlieka.

Štúdie preukázali, že salmeterol a flutikazón-propionát a ich metabolity sa vylučujú do mlieka laktujúcich potkanov.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť liečbu Seretidom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Seretide Inhaler N nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na to, že Seretide obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, možno očakávať nežiaduce reakcie podobného charakteru a závažnosti ako pri ich jednotlivom podávaní. Výskyt ďalších nežiaducich účinkov po súbežnom podaní oboch liečiv nebol pozorovaný.

Nežiaduce účinky, ktoré boli spájané so salmeterolom/flutikazón-propionátom, sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a neznáme (nie je stanoviteľné z dostupných údajov). Frekvencie výskytu boli stanovené z údajov z klinických skúšaní. Výskyt u placebo sa nebral do úvahy.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Kandidóza ústnej dutiny a hrdla	Časté
	Pneumónia	Časté ^{1,3}
	Bronchitída	Časté ^{1,3}
	Kandidóza ezofágu	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:	
	Kožné reakcie z precitlivenosti	Zriedkavé
	Angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngálny edém)	Zriedkavé
	Respiračné symptómy (dyspnoe)	Menej časté
	Respiračné symptómy (bronchospazmus)	Zriedkavé
	Anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok	Zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie denzity kostných minerálov	Zriedkavé ⁴
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Časté ³
	Hyperglykémia	Menej časté ⁴
Psychické poruchy	Úzkosť	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté
	Zmeny správania, zahŕňajúce hyperaktivitu a podráždenosť (hlavne u detí)	Zriedkavé
	Depresia, agresivita (hlavne u detí)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté ¹
	Tremor	Menej časté
Poruchy oka	Katarakta	Menej časté
	Glaukóm	Zriedkavé ⁴
	Rozmazané videnie	Neznáme ⁴
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
	Tachykardia	Menej časté
	Srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly).	Zriedkavé

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
	Fibrilácia predsiení	Menej časté
	Angina pectoris	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída	Veľmi časté ^{2,3}
	Podráždenie hrdla	Časté
	Zachrípnutie/dysfónia	Časté
	Sinusitída	Časté ^{1,3}
	Paradoxný bronchospazmus	Zriedkavé ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kontúzie	Časté ^{1,3}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Traumatické zlomeniny	Časté ^{1,3}
	Artralgia	Časté
	Myalgia	Časté

1. Hlásené často pri placebe
2. Hlásené veľmi často pri placebe
3. Hlásené počas 3 rokov v štúdiu s CHOCHP
4. Pozri časť 4.4

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β_2 -agonistami, ako sú tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a ustupujú pri pravidelnej liečbe.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Seretidu Inhaler N sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Vzhľadom na obsah flutikazón-propionátu sa u niektorých pacientov môže objaviť zachrípnutie a kandidóza (soor) ústnej dutiny a hrdla a zriedkavo aj ezofágu. Zachrípnutie aj kandidóza ústnej dutiny a hrdla môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu ústnej dutiny a hrdla je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Seretidom Inhaler N.

Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospelých (pozri časť 4.4). U detí môžeme tiež spozorovať úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania, zahŕňajúce hyperaktivitu a podráždenosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Z klinických skúšaní nie sú dostupné žiadne údaje o predávkovaní sa Seretidom, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní oboma liečivami:

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšený systolický krvný tlak, tremor, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je potrebné liečbu Seretidom prerušiť v dôsledku predávkovania β -agonistickou zložkou lieku, má sa zvážiť zabezpečenie vhodnej náhradnej liečby steroidmi. Okrem toho môže dôjsť k hypokaliémii, a preto sa majú sledovať hladiny draslíka v sére. Má sa zvážiť suplementácia draslíka.

Akútne predávkovanie: Akútna inhalácia flutikazón-propionátu v dávkach prevyšujúcich odporúčané dávky môže viesť k dočasnému útlmu funkcie nadobličiek. Nie je potrebný urgentný zásah, keďže funkcia nadobličiek sa v priebehu niekoľkých dní obnoví, čo sa potvrdilo stanovením plazmatického kortizolu.

Chronické predávkovanie inhalačným flutikazón-propionátom: Má sa sledovať adrenálna rezerva a môže byť potrebná liečba systémovým kortikosteroidom. Po stabilizácii stavu má liečba pokračovať podávaním inhalačného kortikosteroidu v odporúčanej dávke. Pozri časť 4.4: riziko útlmu funkcie nadobličiek.

V prípadoch akútneho aj chronického predávkovania flutikazón-propionátom sa v liečbe Seretidom má pokračovať v dávkach dostatočných na kontrolu príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest; adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi, okrem anticholinergík.

ATC kód: R03AK06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky:

Seretide obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, ktoré majú odlišný mechanizmus účinku.

Príslušný mechanizmus účinku oboch liečiv je uvedený nižšie.

Salmeterol:

Salmeterol je selektívny dlhodobopôsobiaci (12 hodín) agonista β_2 -adrenoceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu stranu receptora.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu, bronchodilatáciu v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobopôsobiacich β_2 -agonistov.

Flutikazón-propionát:

Flutikazón-propionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má glukokortikoidový protizápalový účinok v pľúcach, výsledkom ktorého je zmiernenie príznakov a exacerbácií astmy s nižším výskytom nežiaducich účinkov ako pri systémovom podávaní kortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania so Seretidom zamerané na astmu

Dvanásťmesačná štúdia (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL /Dosiahnutie optimálnej kontroly astmy/) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnávala bezpečnosť a účinnosť Seretidu oproti samotnému inhalačnému kortikosteroidu (flutikazón-propionát) s cieľom zistiť, či sú ciele liečby astmy dosiahnuteľné. Liečba bola zintenzívnená každých 12 týždňov až dovtedy, kým sa nedosiahla ****úplná kontrola** alebo najvyššia dávka skúšaného lieku. V štúdiu GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených Seretidom ako pacientov liečených samotným ICS a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

***Dobrá kontrola** astmy bola dosiahnutá rýchlejšie pri Seretide než pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s *dobrou kontrolou* u 50 % pacientov bola 16 dní v skupine so Seretidom oproti 37 dňom v skupine s ICS. V podskupine astmatikov bez predošlej liečby steroidmi bola dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie celého týždňa s *dobrou kontrolou* 16 dní pri liečbe Seretidom oproti 23 dňom pri liečbe ICS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (WC) a **úplnú kontrolu (TC) astmy				
Liečba pred štúdiou	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Bez ICS (samotné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízka dávka ICS (≤ 500 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/denne)	75 %	44 %	60 %	28 %
Stredná dávka ICS (> 500 až 1 000 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/denne)	62 %	29 %	47 %	16 %
Súhrnné výsledky zo všetkých 3 úrovní liečby	71 %	41 %	59 %	28 %

***Dobrá kontrola** astmy: najviac 2

dni so skóre príznakov vyšším ako 1 (skóre príznakov 1 definované ako „príznaky vyskytujúce sa v jednom krátkom období počas dňa“), užívanie SABA najviac 2 dni a najviac 4-krát/týždeň, hodnota ranného maximálneho výdychového prietoku (PEF) vyššia alebo rovnajúca sa 80 % referenčných hodnôt, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby

****Úplná kontrola** astmy: bez príznakov, bez užívania SABA, hodnota ranného maximálneho výdychového prietoku (PEF) vyššia alebo rovnajúca sa 80 % referenčných hodnôt, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

Výsledky tejto štúdie svedčia o tom, že Seretide 50/100 mikrogramov dvakrát denne sa môže považovať za začiatočnú udržiavaciu liečbu u pacientov so stredne ťažkou perzistentnou astmou, u ktorých je rýchla kontrola astmy nevyhnutná (pozri časť 4.2).

Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami u 318 pacientov s perzistentnou astmou vo veku ≥ 18 rokov hodnotila bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií (dvojnásobná dávka) Seretidu dvakrát denne počas dvoch týždňov. V štúdiu sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile Seretidu počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom (tremor; 1 pacient [1 %] oproti 0, palpitácie; 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %], svalové kŕče; 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %]) a k podobnému výskytu nežiaducich udalostí spojených s inhalačným kortikosteroidom (napr. kandidóza ústnej dutiny; 6 [6 %] oproti 16 [8 %], zachrípnutie; 2 [2 %] oproti 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Malé zvýšenie výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky Seretidu u dospelých pacientov, ktorí si vyžadujú krátkodobé (až 14-dňové) zvýšenie liečby inhalačným kortikosteroidom.

Astma

Multicentrické výskumné skúšanie skúmajúce salmeterol na liečbu astmy (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) bola 28-týždňová štúdia vykonaná v USA, ktorá hodnotila bezpečnosť salmeterolu v porovnaní s placebom, keď sa pridali k zvyčajnej liečbe u dospelých a dospievajúcich osôb. I keď sa nepozorovali významné rozdiely v primárnom cieľovom ukazovateli, ktorým bol kombinovaný počet respiračných úmrtí a respiračných život ohrozujúcich príhod, štúdia preukázala významné zvýšenie výskytu úmrtí súvisiacich s astmou u pacientov, ktorí dostávali salmeterol (13 úmrtí u 13 176 pacientov liečených salmeterolom v porovnaní s 3 úmrtiami u 13 179 pacientov dostávajúcich placebo). Štúdia nebola navrhnutá tak, aby hodnotila vplyv súbežného užívania inhalačných kortikosteroidov a iba 47 % osôb uviedlo užívanie ICS pri zaradení do štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP u pacientov s astmou

Uskutočnili sa dve multicentrické 26-týždňové klinické skúšania porovnávajúce bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP, jedna u dospelých a dospievajúcich osôb (klinické skúšanie AUSTRI) a druhá u detí vo veku 4 - 11 rokov (klinické skúšanie VESTRI). V oboch klinických skúšaniach mali zaradené osoby stredne ťažkú až ťažkú perzistentnú astmu a v predchádzajúcom roku sa u nich vyskytla hospitalizácia súvisiaca s astmou alebo exacerbácia astmy. Primárnym cieľom každej štúdie bolo určiť, či je pridanie LABA k liečbe ICS (salmeterol-FP) noninferiórne v porovnaní so samotným ICS (FP) v zmysle rizika výskytu závažných udalostí súvisiacich s astmou (hospitalizácia súvisiaca s astmou, endotracheálna intubácia a úmrtie). Sekundárnym cieľom týchto klinických skúšaní, zameraných na účinnosť, bolo zhodnotiť, či je kombinácia ICS/LABA (salmeterol-FP) superiórna v porovnaní s liečbou samotným ICS (FP) v zmysle výskytu ťažkých exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie systémových kortikosteroidov počas aspoň 3 dní alebo hospitalizácia v nemocnici alebo návšteva pohotovosti pre zhoršenie astmy, ktoré vyžadovalo užívanie systémových kortikosteroidov).

V klinických skúšaniach AUSTRI a VESTRI bolo randomizovaných a liečených celkovo 11 679 osôb a 6 208 osôb v uvedenom poradí. V prípade primárneho cieľového ukazovateľa bezpečnosti sa noninferiorita dosiahla v oboch klinických skúšaniach (pozri nasledujúcu tabuľku).

Závažné udalosti súvisiace s astmou v 26-týždňových klinických skúšaní AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Kombinovaný cieľový ukazovateľ (hospitalizácia súvisiaca s astmou, endotracheálna intubácia alebo úmrtie)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Pomer rizík (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	1 029 (0,638 - 1,662) ^a		1 285 (0,726 - 2,272) ^b	
Úmrtie	0	0	0	0
Hospitalizácia súvisiaca s astmou	34	33	27	21
Endotracheálna intubácia	0	2	0	0

^a Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,0, noninferiorita bola preukázaná.

^b Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,675, noninferiorita bola preukázaná.

Sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti, čas do výskytu prvej exacerbácie astmy pri liečbe kombináciou salmeterol-FP v porovnaní s liečbou FP, bol dosiahnutý v oboch štúdiách, ale iba v AUSTRI dosiahol štatistickú významnosť:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Počet osôb s exacerbáciou astmy	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Pomer rizík (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatričná populácia:

V štúdiu SAM101667 vykonanej so 158 deťmi vo veku od 6 do 16 rokov so symptomatickou astmou bola kombinácia salmeterol/flutikazón-propionát rovnako účinná ako dvojnásobná dávka flutikazón-propionátu v zmysle kontroly príznakov a pľúcnych funkcií. Táto štúdia nebola zameraná na skúmanie vplyvu na exacerbácie.

V štúdiu, v ktorej boli randomizované deti vo veku od 4 do 11 rokov [n = 428], bol práškový inhalátor DISKUS so salmeterolom/flutikazón-propionátom (50/100 mikrogramov, jedna inhalácia dvakrát denne) porovnaný s dávkovacím aerosólovým inhalátorom (*metered dose inhaler*, MDI) so salmeterolom/flutikazón-propionátom (25/50 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne) počas 12-týždňového obdobia liečby. Upravená priemerná zmena priemernej hodnoty ranného vrcholového výdychového prietoku počas 1. - 12. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou bola 37,7 l/min v skupine s DISKUSom a 38,6 l/min v skupine s MDI. V oboch liečebných skupinách sa pozorovali zlepšenia aj v počte dní a nocí bez potreby záchranného lieku a bez príznakov.

Uskutočnila sa multicentrická, 8-týždňová, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť dávkovacieho aerosólového inhalátora (*metered dose inhaler*) s kombináciou salmeterol-FP (25/50 mikrogramov, 1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne) v porovnaní so samotným FP (50 mikrogramov, 1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne) u japonských pediatrických (vo veku 6 mesiacov až 4 roky) pacientov s detskou bronchiálnou astmou. Deväťdesiatdeväť percent (148/150) pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie kombinácie salmeterol-FP, a deväťdesiatpäť percent (142/150) pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie samotného FP, dokončilo obdobie dvojito zaslepenej liečby v štúdiu. Bezpečnosť dlhodobej liečby dávkovacím aerosólovým inhalátorom s kombináciou salmeterol-FP (25/50 mikrogramov, 1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne) sa hodnotila v 16-týždňovom období otvorenej (*open-labelled*) predĺženej liečby. Deväťdesiattri percent (268/288) pacientov dokončilo obdobie predĺženej liečby. Štúdia nesplnila svoj primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, ktorým bola priemerná zmena celkového skóre príznakov astmy v porovnaní s východiskovým skóre (obdobie dvojito zaslepenej liečby). Nepreukázala sa štatisticky významná superiorita v prospech kombinácie salmeterol-FP oproti FP (95 % IS [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Medzi kombináciou salmeterol-FP a samotným FP neboli žiadne zjavné rozdiely v bezpečnostnom profile (8-týždňové obdobie dvojito zaslepenej liečby); navyše sa nezistili žiadne nové bezpečnostné signály počas podávania kombinácie salmeterol-FP v 16-týždňovom období otvorenej predĺženej liečby. Údaje o účinnosti a bezpečnosti kombinácie salmeterol-FP nie sú však dostatočné na stanovenie pomeru prínosu a rizika kombinácie salmeterol-FP u detí mladších ako 4 roky.

Liečba astmy liekmi obsahujúcimi flutikazón-propionát podávanými počas gravidity

Uskutočnila sa observačná retrospektívna epidemiologická kohortová štúdia, využívajúca elektronické zdravotné záznamy zo Spojeného kráľovstva na zhodnotenie rizika MCM (syndróm makrocefálie) po expozícii samotnému inhalačnému FP a kombinácii salmeterol-FP v porovnaní s expozíciou ICS iným ako FP v prvom trimestri gravidity. V tejto štúdiu nebolo zahrnuté placebo ako komparátor.

V rámci kohorty žien s astmou sa preskúmalo 5 362 prípadov gravidity s expozíciou ICS v prvom trimestri a zistilo sa 131 diagnostikovaných MCM; 1 612 (30 %) prípadov sa týkalo expozície FP alebo kombinácii salmeterol-FP a pripadalo na ne 42 diagnostikovaných MCM. Upravený pomer šancí (odds ratio) pre MCM diagnostikované do 1 roka bol 1,1 (95 % IS: 0,5 - 2,3) v prípade žien so stredne ťažkou astmou, ktoré boli liečené FP, v porovnaní s tými, ktoré boli liečené ICS iným ako FP, a 1,2 (95 % IS: 0,7 - 2,0) v prípade žien s ťažkou astmou, ktoré boli liečené FP, v porovnaní s tými, ktoré boli liečené ICS iným ako FP. Nezistil sa žiadny rozdiel v riziku MCM po expozícii samotnému FP v porovnaní s expozíciou kombinácii salmeterol-FP v prvom trimestri gravidity. Absolútne riziko MCM naprieč podskupinami vytvorenými na základe stupňa závažnosti astmy sa pohybovalo od 2,0 do 2,9 MCM na 100 gravidít s expozíciou FP, čo je porovnateľné s výsledkami štúdie, ktorá pomocou výskumnej databázy údajov od všeobecných lekárov (General Practice Research Database) preskúmala 15 840 gravidít bez expozície antiastmatikám (2,8 MCM na 100 gravidít).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačnom podaní kombinácie salmeterolu a flutikazón-propionátu boli farmakokinetické vlastnosti každej zložky podobné farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným po ich samostatnom podaní. Pre účely farmakokinetiky je preto možné hodnotiť obe zložky oddelene.

Salmeterol:

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické hladiny nevyjadrujú terapeutický účinok. Okrem toho sú údaje o farmakokinetike salmeterolu obmedzené, vzhľadom na technické ťažkosti so stanovením liečiva v plazme z dôvodu nízkych plazmatických koncentrácií (približne 200 pikogramov/ml alebo menej) po inhalačnom podávaní terapeutických dávok.

Flutikazón-propionát:

Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii jednotlivej dávky flutikazón-propionátu sa u zdravých osôb pohybuje v rozmedzí približne 5 až 11 % nominálnej dávky, v závislosti od spôsobu inhalačného podania. U pacientov s astmou sa pozoroval nižší stupeň systémovej expozície inhalačnému flutikazón-propionátu.

Systémová absorpcia prebieha hlavne prostredníctvom pľúc a na začiatku je rýchla, potom sa predlžuje. Zvyšok inhalovanej dávky môže byť prehltnutý, ale minimálne sa podieľa na systémovej expozícii v dôsledku nízkej rozpustnosti vo vode a presystémového metabolizmu, výsledkom čoho je menej ako 1 %-ná perorálna dostupnosť. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa lineárne zvyšuje systémová expozícia.

Vylučovanie flutikazón-propionátu je charakterizované vysokým plazmatickým klírensom (1 150 ml/min), veľkým distribučným objemom v rovnovážnom stave (približne 300 l) a terminálnym polčasom približne 8 hodín.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 91 %.

Flutikazón-propionát je zo systémovej cirkulácie odstránený veľmi rýchlo, hlavne metabolizmom na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

Renálny klírens flutikazón-propionátu je zanedbateľný. Vo forme metabolitov sa močom vylúči menej ako 5 % dávky. Hlavná časť dávky sa vylúči stolicou vo forme metabolitov a nezmeneného liečiva.

Pediatrická populácia

Účinnok 21-dňovej liečby Seretidom Inhaler 25/50 mikrogramov (2 inhalácie dvakrát denne s inhalačným nástavcom alebo bez neho) alebo Seretidom Diskus 50/100 mikrogramov (1 inhalácia dvakrát denne) bol hodnotený u 31 detí vo veku 4 až 11 rokov s ľahkou astmou. Systémová expozícia flutikazón-propionátu bola podobná pri Seretide Inhaler s inhalačným nástavcom (107 pg h/ml [95 % IS: 45,7; 252,2]) a pri Seretide Diskus (138 pg h/ml [95 % IS: 69,3; 273,2]), ale nižšia pri Seretide Inhaler (24 pg h/ml [95 % IS: 9,6; 60,2]). Systémová expozícia salmeterolu bola podobná pri Seretide Inhaler, Seretide Inhaler s inhalačným nástavcom a pri Seretide Diskus (126 pg h/ml [95 % IS: 70, 225], 103 pg h/ml [95 % IS: 54, 200], a 110 pg h/ml [95 % IS: 55, 219], v uvedenom poradí).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jedinými obavami ohľadom bezpečnosti používania u ľudí vyplývajúcimi zo štúdií na zvieratách so salmeterolom a flutikazón-propionátom podávanými jednotlivo, boli prejavy spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že glukokortikosteroidy vyvolávajú malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Zdá sa však, že výsledky týchto štúdií na zvieratách nie sú relevantné pre ľudí pri podávaní odporúčaných dávok. V štúdiách na zvieratách sa toxické účinky salmeterolu na embryo a plod dokázali len pri vysokých expozičných hladinách. Po súbežnom podávaní oboch liečiv v dávkach spojených so známymi abnormalitami vyvolanými glukokortikosteroidmi sa u potkanov zistil zvýšený výskyt transpozície pupočníkovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavnej kosti. Ani salmeterólium-xinafoát, ani flutikazón-propionát nevykazuje genetickú toxicitu.

Ukázalo sa, že propelent bez CFC, norflurán, nemal u rôznych druhov zvierat, ktoré mu boli vystavené denne počas dvoch rokov, žiaden toxický účinok pri veľmi vysokých aerosólových koncentráciách ďaleko prevyšujúcich koncentrácie pravdepodobné u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propelent: norflurán (HFA 134a).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Nádobka s tekutinou je pod tlakom. Nevystavujte ju teplotám vyšším ako 50 °C, chráňte ju pred priamym slnečným žiarením. Nádobku neprerezávajúte, neprepichujte ani nespáľte, ani keď je zjavne prázdna.

Tak ako pri väčšine inhalačných liekov v tlakových nádobkách, liečebný účinok tohto lieku sa môže znížiť v prípade, ak je nádobka studená.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Suspenzia sa nachádza v 8 ml tlakovej nádobke z hliníkovej zliatiny, ktorá je z vnútornej strany lakovaná a uzavretá dávkovacím ventilom. Nádobky sú vložené do fialových plastových inhalátorov obsahujúcich rozprašovací náustok s krytom proti prachu. K nádobke je pripojený počítač dávok, ktorý ukazuje, koľko dávok lieku ešte zostáva. Číslo je vidno v okienku na zadnej strane plastového inhalátora. Jedna tlaková nádobka obsahuje 120 inhalačných dávok.

Inhalátory sú dodávané v škatuľkách, ktoré obsahujú:

1 inhalátor so 120 inhalačnými dávkami

alebo 3 inhalátory so 120 inhalačnými dávkami

alebo 10 inhalátorov so 120 inhalačnými dávkami – použitie len v nemocnici/lekárni (na účely výdaja)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Seretide 50 Inhaler N: 14/0113/01-S

Seretide 125 Inhaler N: 14/0114/01-S

Seretide 250 Inhaler N: 14/0115/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. apríla 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022