

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Serkep 25 mikrogramov/125 mikrogramov
Serkep 25 mikrogramov/250 mikrogramov
inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna odmeraná dávka (uvoľnená z ventilu) obsahuje:

25 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 125 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá dodanej dávke (uvoľnenej z trysky) 21 mikrogramov salmeterolu a 110 mikrogramov flutikazón-propionátu.

25 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá dodanej dávke (uvoľnenej z trysky) 21 mikrogramov salmeterolu a 220 mikrogramov flutikazón-propionátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,73 mg alkoholu v jednej inhalácii.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Nádoba obsahuje bielu až sivo-bielu suspenziu.

Nádobky sú zapracované do bielych plastových dávkovačov, ktorých súčasťou je rozprašovací otvor a sú vybavené svetlofialovou ochrannou manžetou proti prachu.

Nádobky sú zapracované do bielych plastových dávkovačov, ktorých súčasťou je rozprašovací otvor a sú vybavené bordovou ochrannou manžetou proti prachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Serkep je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy, keď je vhodné použiť kombinovaný liek (dlhodobý účinný beta₂-agonista a inhalačný glukokortikosteroid):

- pacientom, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými glukokortikosteroidmi a inhalačným krátkodobým pôsobiacim beta₂-agonistom používaným podľa potreby

alebo

- pacientom, ktorých stav už je dostatočne kontrolovaný inhalačným glukokortikosteroidom aj dlhodobo pôsobiacim beta₂-agonistom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Serkep je indikovaný iba dospelým vo veku 18 rokov a starším.

Serkep nie je indikovaný deťom vo veku 12 rokov a mladším alebo dospievajúcim vo veku 13 až 17 rokov.

Dávkovanie

Pacienti majú byť upozornení, že na dosiahnutie optimálneho účinku sa salmeterol/flutikazón-propionát musí používať každý deň, dokonca aj počas asymptomatického obdobia.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom, aby sila salmeterolu/flutikazón-propionátu, ktorú užívajú, bola vždy optimálna a bola menená len na odporúčanie lekára. **Dávka má byť titrovaná na najnižšiu možnú dávku, ktorá účinne udrží príznaky pod kontrolou. Poznámka: Serkep je k dispozícii len v dvoch silách; nie je k dispozícii v nižšej sile obsahujúcej 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu, daná sila je dostupná u iných podobných liekov s fixnou kombináciou obsahujúcich tieto dve liečivá a v súčasnosti uvedených na trhu.** Ak je vhodné titrovaním znížiť dávku inhalačného glukokortikosteroidu pod 125 mikrogramov, je z tohto dôvodu potrebné prejsť na alternatívnu fixnú kombináciu salmeterolu a flutikazón-propionátu, ktorá obsahuje nižšiu dávku inhalačného glukokortikosteroidu.

Ak sa s najnižšou silou takejto alternatívnej fixnej kombinácie, podávanej dvakrát denne, dlhodobo udržia príznaky pod kontrolou, tak v ďalšom kroku by sa mohol skúsiť len samotný inhalačný glukokortikosteroid. Pacienti, ktorí skôr ako liečbu samotným inhalačným glukokortikosteroidom vyžadujú liečbu dlhodobo pôsobiacim beta₂-agonistom, majú možnosť byť titrovaní na najnižšiu silu tejto alternatívnej fixnej kombinácie, podávanej jedenkrát denne, pokiaľ je to podľa predpisujúceho lekára dostatočné na udržanie ochorenia pod kontrolou. Ak sa u pacienta vyskytujú príznaky v noci, má byť v prípade dávkovania jedenkrát denne dávka podaná v noci, a ak sa u pacienta vyskytujú príznaky najmä cez deň, dávka má byť podaná ráno.

Serkep sa nemá používať u pacientov s miernou astmou. Použitie Serkepu sa môže zväziť u pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou, ale len ak s nižšou silou lieku, ktorý obsahuje nižšiu dávku glukokortikosteroidu, nemožno udržať príznaky pod kontrolou.

Pacientom sa má podávať taká sila salmeterolu/flutikazón-propionátu, ktorá obsahuje dávku flutikazón-propionátu zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, je potrebné predpísať príslušné dávky beta₂-agonistu a/alebo glukokortikosteroidu.

Odporúčané dávky:

Dospelí vo veku 18 rokov a starší:

- 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.

Krátkodobé skúšanie so salmeterolom/flutikazón-propionátom možno považovať za začiatočnú udržiavaciu liečbu u dospelých so stredne ťažkou perzistujúcou astmou (definovaní ako pacienti s dennými príznakmi, dennou potrebou neodkladného podania a stredne ťažkou až ťažkou obštrukciou dýchacích ciest), pre ktorých je nevyhnutná rýchla kontrola astmy. V týchto prípadoch je odporúčaná začiatočná dávka dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne. **Poznámka: Serkep v súčasnej dobe nie je dostupný na trhu v najnižšej sile tejto kombinácie, a preto je u dospelých so stredne ťažkou perzistujúcou astmou potrebné predpísať na začiatočnú udržiavaciu liečbu alternatívnu fixnú kombináciou salmeterolu a flutikazón-propionátu, obsahujúcu nižšiu dávku inhalačného glukokortikosteroidu.** Môže byť potrebné dávku inhalačného glukokortikosteroidu zvýšiť, aby sa dosiahla kontrola príznakov astmy, ale hneď ako sa táto kontrola dosiahne, liečba sa má zhodnotiť a dávka inhalačného glukokortikosteroidu titrovať nadol na najnižšiu dávku, pri ktorej je zachovaná účinná kontrola symptómov. Je možné zvážiť, či by pacienti mali z najnižšej sily fixnej kombinácie prejsť na samotný inhalačný glukokortikosteroid. Pri znižovaní liečby je dôležité pravidelné hodnotenie 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 glukokortikosteroidy zostávajú liekom prvej línie u väčšiny pacientov. Serkep nie je určený na začiatočnú liečbu ľahkej astmy. U pacientov s ťažkou astmou sa odporúča stanoviť vhodné dávkovanie inhalačného glukokortikosteroidu pred použitím akejkoľvek fixnej kombinácie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Serkepu u detí vo veku 12 rokov a mladších a u dospievajúcich vo veku 13-17 rokov neboli stanovené. Používanie Serkepu sa neodporúča deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov (pozri časť 5.1).

Pacientom, ktorí majú ťažkosti s koordináciou stlačenia dávkovača a vdýchnutia, alebo ktorí by mohli mať takéto ťažkosti, sa odporúča použiť so Serkepom inhalačný nadstavec AeroChamber Plus. **So Serkepom sa má používať iba inhalačný nadstavec AeroChamber Plus. Iné inhalačné nadstavce sa so Serkepom nemajú používať a pacienti si nemajú inhalačné nadstavce vymieňať.**

Pacientov treba poučiť o správnom používaní a starostlivosti o ich inhalátor a inhalačný nadstavec, a aj pravidelne kontrolovať spôsob ich používania, aby sa zaistilo dodanie optimálneho množstva inhalovaného lieku do pľúc. **Pacienti majú používať odporúčaný inhalačný nadstavec, keďže prechod na iný inhalačný nadstavec môže viesť k zmene dávky dodanej do pľúc (pozri časť 4.4).**

Opätovnú titráciu na najnižšiu účinnú dávku je treba vykonávať vždy, ak pacienti, ktorí už predtým používali iný liek a inhalačný nadstavec, prejdú na Serkep s inhalačným nadstavcom AeroChamber Plus alebo bez neho.

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 salmeterolu/flutikazón-propionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Inhalačné použitie.

Pokyny na použitie:

Pacienti majú byť poučení o správnom používaní inhalátora (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

Pri inhalácii je uprednostňovaná poloha v sede alebo v stojí.

Inhalátor je určený na použitie vo vertikálnej polohe.

Testovanie inhalátora:

Pred prvým použitím inhalátora majú pacienti vyskúšať, či funguje. Pacienti majú odstrániť kryt náustka jemným stlačením okrajov krytu a uchopiť inhalátor medzi prsty a palec, s palcom umiestneným na spodnej strane pod náustkom. Aby sa pacienti uistili, že inhalátor funguje, majú ho riadne pretrepať, namieriť náustok od seba a pevne stlačiť nádobku, čím sa vypustí dávka do vzduchu. Tieto kroky treba opakovať najmenej trikrát, inhalátorom sa musí potrepať pred uvoľnením každej dávky, kým počítadlo neukáže 120.

Ak sa inhalátor nepoužíval jeden týždeň alebo dlhšie, alebo ak sa inhalátor veľmi schladí (na teplotu pod 0 °C), kryt náustka sa musí odstrániť, inhalátor dôkladne pretrepať a uvoľniť do vzduchu dve dávky.

Pri každom stlačení inhalátora sa číslo na počítadle zníži o jedno.

Použitie inhalátora:

1. Pacienti majú odstrániť kryt náustka jemným stlačením bokov náustka.
2. Pacienti majú skontrolovať, že inhalátor vrátane náustka z vonkajšej ani z vnútornej strany neobsahuje voľné častice.
3. Pacienti majú inhalátorom riadne potrepať, čím sa zaisť odstránenie akýchkoľvek voľných častíc a rovnomerné premiešanie obsahu inhalátora.
4. Pacienti majú inhalátor držať vzpriamene medzi prstami a palcom, s palcom umiestneným na spodnej strane, pod náustkom.
5. Pacienti majú vydýchnuť čo najviac, pokiaľ im to nespôsobuje ťažkosti a potom umiestniť náustok do úst medzi zuby a zovrieť okolo neho pery. Pacientov je potrebné poučiť, aby do náustka nehrýzli.
6. Ihneď potom, ako pacienti začnú vdychovať cez ústa, majú inhalátor zvrchu stlačiť, aby sa uvoľnila dávka liečiva a zároveň stále plynulo a hlboko vdychujú.
7. Zatiaľ čo pacienti zadržávajú dych, majú vybrať inhalátor z úst a dať preč prst z hornej časti inhalátora. Pacienti majú zadržiavať dych tak dlho, ako je to možné bez námahy.
8. Na užitie ďalšej inhalácie majú pacienti držať inhalátor kolmo a počkať asi pol minúty, kým zopakujú kroky 3 až 7.
9. Pacienti majú ihneď vrátiť kryt náustka tak, že ho silno zatlačia, až zacvakne do správnej polohy. Nasadenie nevyžaduje použitie nadmernej sily v správnej polohe kryt zacvakne.

DÔLEŽITÉ

Pri krokoch 5, 6 a 7 sa pacienti nemajú ponáhľať. Je dôležité, aby pacienti tesne pred použitím inhalátora začali čo najpomalšie vdychovať. Pri niekoľkých prvých použitíach majú pacienti precvičovať inhaláciu lieku pred zrkadlom. Akvidia nad inhalátorom alebo po stranách úst vychádzať „hmlu“, majú znovu začať od kroku 3.

Pacienti si majú vypláchnuť ústa vodou a vypluť a/alebo si umyť zuby po každej dávke liečiva, aby sa minimalizovalo riziko vzniku orofaryngeálnej kandidózy a zachrípnutia.

Pacienti majú zväziť zaobstaranie si ďalšieho inhalátora, keď počítadlo ukáže číslo 20. Až sa použijú všetky odporúčené dávky, počítadlo sa zastaví na 0. Až sa počítadlo zastaví na 0, vymeňte inhalátor.

Pacienti sa nikdy nemajú pokúšať meniť čísla na počítadle ani oddeliť počítadlo od dávkovača. Počítadlo nie je možné znovu nastaviť a je trvalo pripojené vo vnútri dávkovača.

Čistenie (tiež podrobne popísané v písomnej informácii pre používateľa):

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne.

1. Odstráňte kryt z náustka.
2. Nádobku nevyberajte z plastového obalu.
3. Poutierajte náustok aj plastový obal zvonka a zvnútra suchou handričkou alebo papierovým obrúskom.
4. Znovu nasadíte kryt náustka. Nasadenie nevyžaduje použitie nadmernej sily, kryt v správnej polohe zacvakne.

ŽIADNU ČASŤ INHALÁTORA NEUMÝVAJTE ANI NEVKLADAJTE DO VODY.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Salmeterol/flutikazón-propionát sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú použitie rýchlo a krátkodobo pôsobiaceho bronchodilatancia. Pacienti majú byť poučení, aby mali stále k dispozícii svoj inhalátor na zmiernenie príznakov akútneho astmatického záchvatu.

Liečba salmeterolom/flutikazón-propionátom sa nemá začínať u pacientov počas exacerbácie alebo výrazného zhoršenia stavu, alebo akútneho zhoršenia astmy.

Počas liečby salmeterolom/flutikazón-propionátom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce udalosti spojené s astmou a exacerbáciou astmy. Pacientom sa má odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak po začatí liečby Serkepom príznaky astmy zostanú naďalej nekontrolované, alebo ak sa zhoršia.

Zvýšené požiadavky na použitie lieku na zmiernenie príznakov astmy (krátkodobo pôsobiaceho bronchodilatancia) alebo znížená odpoveď na tento liek svedčia o zhoršení kontroly astmy a pacienti majú opätovne podstúpiť kontrolu u lekára.

Náhle a progresívne zhoršovanie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a pacient má byť urgentne vyšetrený. Má sa zvážiť zvýšenie dávky glukokortikosteroidov.

Ak sú príznaky astmy pod kontrolou, môže sa uvažovať o postupnom znižovaní dávky salmeterolu/flutikazón-propionátu. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa použiť najnižšia účinná dávka kombinácie salmeterolu a flutikazón-propionátu (čo môže znamenať prechod na alternatívnu fixnú kombináciu salmeterolu a flutikazón-propionátu obsahujúcu nižšiu dávku inhalačného glukokortikosteroidu) (pozri časť 4.2).

Liečba salmeterolom/flutikazón-propionátom sa nesmie náhle ukončiť kvôli riziku exacerbácie. Znižovanie liečebných dávok sa má vykonať pod dohľadom lekára.

Tak ako všetky inhalačné lieky obsahujúce glukokortikosteroidy, aj salmeterol/flutikazón-propionát sa má podávať opatrne pacientom s aktívnou alebo latentnou formou tuberkulózy pľúc a mykotickými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak je to indikované, má sa ihneď začať vhodná liečba.

V zriedkavých prípadoch môže salmeterol/flutikazón-propionát vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly, fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Salmeterol/flutikazón-propionát 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 nárast hladín cukru v krvi (pozri časť 4.8) a to je potrebné vziať 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 piskotu a dýchavičnosťou po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na rýchlo pôsobiace bronchodilatans a má byť ihneď liečený. Používanie Serkepu sa musí ihneď ukončiť, pacient musí byť vyšetrený a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Boli hlásené farmakologické nežiaduce účinky liečby beta₂-agonistami, ako sú tremor, palpitácie a bolesť hlavy, zvyčajne prechodné a ustupujúce pri pravidelnej liečbe.

Systemové účinky sa môžu objaviť pri akomkoľvek inhalačnom glukokortikosteroide, najmä pri dlhodobom predpisovaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych glukokortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, zníženie minerálnej denzity kostí, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (najmä u detí) (informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospievajúcich, pozri podnadpis *Pediatrická populácia*). **Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne kontrolovaný a dávka inhalačného glukokortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.**

Pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných glukokortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavo boli opísané prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy aj po podávaní dávok flutikazón-propionátu medzi 500 a menej ako 1 000 mikrogramami. Situácie, ktoré môžu potenciálne spustiť akútnu adrenálnu krízu, zahŕňajú úraz, chirurgický zákrok, infekciu alebo akékoľvek rýchle zníženie dávky. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi a môže zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, zníženú úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu alebo pri elektívnom chirurgickom zákroku sa má zvážiť prídanie systémových glukokortikosteroidov.

Systemová absorpcia salmeterolu a flutikazón-propionátu prebieha predovšetkým v pľúcach. Je potrebné si uvedomiť, že pri podávaní meranej dávky inhalátorom s použitím inhalačného nadstavca sa môže zvýšiť množstvo liečiva dodaného do pľúc a to môže potenciálne viesť k vyššiemu riziku vzniku systémových nežiaducich účinkov. Farmakokinetické údaje po jednej dávke preukázali, že systémová expozícia salmeterolu a flutikazón-propionátu sa môže zvýšiť až dvojnásobne pri použití inhalačného nadstavca AeroChamber Plus s fixnou kombináciou salmeterolu a flutikazón-propionátu, v porovnaní s použitím inhalačného nadstavca Volumatic.

Prínos liečby inhalačným flutikazón-propionátom má minimalizovať potrebu perorálnych steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže dlhšie pretrvávajúť riziko narušenej adrenálnej rezervy. Liečba týchto pacientov má byť preto obzvlášť starostlivá a pacienti majú byť pravidelne monitorovaní. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti vyžadovali akútnu liečbu vysokými dávkami glukokortikosteroidov. Vždy sa má myslieť na možnosť tejto reziduálnej

dysfunkcie v prípade urgentného stavu a v určitých situáciách, ktoré môžu vyvolať stres a má sa zväžiť vhodná liečba glukokortikosteroidmi. Pred elektívnym zákrokom môže byť potrebné konzultovať rozsah poruchy funkcie obličiek so špecialistom.

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

V trojročnej štúdií bol u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), ktorí dostávali salmeterol a flutikazón-propionát ako fixnú kombináciu podávanú cez Diskus/Accuhaler v porovnaní s placebom, hlásený zvýšený výskyt infekcií dolných dýchacích ciest (najmä pneumónie a bronchitídy) (pozri časť 4.8). V trojročnej štúdií CHOCHP boli starší pacienti, pacienti s nižším indexom telesnej hmotnosti (<25 kg/m²) a pacienti s veľmi ťažkým ochorením (predpoklad FEV₁ <30%) 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 pacient s ťažkou CHOCHP prekonal pneumóniu, liečba Serkepom sa musí prehodnotiť. Účinnosť a bezpečnosť Serkepu neboli u pacientov s CHOCHP stanovené a z tohto dôvodu nie je Serkep indikovaný na liečbu pacientov s CHOCHP.

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. 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 systémových nežiaducich účinkov liečby salmeterolom (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku < 16 rokov užívajúci vysoké dávky flutikazón-propionátu (zvyčajne ≥1 000 mikrogramov/deň) môžu byť vystavení určitému riziku. Systémové účinky sa môžu vyskytnúť najmä dlhodobom užívaní vysokých dávok. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, akútnu adrenálnu krízu a rastovú retardáciu u detí a dospievajúcich a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu. Treba zväžiť odporúčenie dieťaťa alebo dospievajúceho k špecialistovi na detské pľúcne choroby.

Odporúča sa, aby sa pravidelne sledoval rast detí, ktoré sa dlhodobo liečia inhalačnými glukokortikosteroidmi. **Dávka inhalačného glukokortikosteroidu sa má znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržiava efektívna kontrola astmy. Poznámka: Serkep je dostupný len v dvoch silách; nie je dostupná v nižšej sile obsahujúcej 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu, teda v sile, ktorá sa predpisuje deťom. Navyše, bezpečnosť a účinnosť Serkepu u detí vo veku 12 rokov a mladších a u dospievajúcich vo veku 13-17 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Použitie Serkepu sa momentálne neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.2).**

Serkep obsahuje etanol

Tento liek obsahuje 0,73 mg alkoholu v každej inhalácii čo zodpovedá 12 mg/ml, malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

4.5 Liekové a iné interakcie

Beta-adrenergné blokátory môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. Pacienti s astmou sa majú vyhnúť podávaniu neselektívnych aj selektívnych betablokátorov, pokiaľ pre ich použitie nie sú presvedčivé dôvody. Liečba beta₂-agonistom môže mať za následok vznik potenciálne závažnej

hypokaliémie. Osobitná opatrnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, keďže tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou derivátmi xantínu, steroidmi a diuretikami.

Súbežné použitie iných beta-adrenergických liekov môže mať potenciálne aditívny účinok.

Flutikazón-propionát

Za normálnych okolností sa po inhalačnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazón-propionátu, a to kvôli rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovému klírensu sprostredkovanému cytochrómom CYP 3A4 v črevách a pečeni. Z tohto dôvodu nie sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón-propionátom pravdepodobné.

V štúdiu zameranej na liekové interakcie u zdravých osôb, ktoré užívali intranazálny flutikazón-propionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu CYP 3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k niekoľko 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 koncentrácie flutikazón-propionátu. Boli hlásené prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov glukokortikoidov.

V malej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov došlo pri podávaní o niečo slabšieho inhibítora CYP3A, ketokonazolu, k zvýšeniu expozície flutikazón-propionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. Toto viedlo k výraznejšiemu zníženiu plazmatickej koncentrácie 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 je itrakonazol, lieky obsahujúce kobicistát a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak potenciálny prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov, v takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Salmeterol

Silné 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 nárast C_{max} a 15-násobný nárast AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu ďalších systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženiu QTc intervalu a palpitáciám) 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 nepredĺžilo polčas eliminácie salmeterolu ani nezvýšilo akumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketokonazolu, pokiaľ prínos neprevyšuje potenciálne zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov liečby salmeterolom. Podobné riziko interakcie pravdepodobne existuje aj pri iných silných inhibítoroch CYP3A4 (napr. itrakonazol, telitromycín, ritonavir).

Stredne silné inhibítory CYP 3A4

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 nárast C_{max} a 1,2-násobný nárast AUC). Súbežné podávanie erytromycínu sa nespájalo so žiadnymi závažnými nežiaducimi účinkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na vznik malformácií alebo fetálnej/neonatólnej toxicity, súvisiaci s užívaním salmeterolu a flutikazón-propionátu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov beta₂-adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie Serkepu gravidným ženám sa má zvážiť 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 u samíc potkanov.

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

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Serkep nemá žiadny, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na to, že Serkep obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, je možné očakávať taký typ a závažnosť nežiaducich reakcií, ktoré sú spojené s jednotlivými liečivami. Výskyt ďalších nežiaducich účinkov po súbežnom podaní oboch liečiv nebol pozorovaný.

Nežiaduce účinky, ktoré boli spájané so salmeterolom/flutikazón-propionátom, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť 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}

	ezofageálna kandidóza	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti s nasledovnými prejavmi: kožné reakcie z precitlivenosti angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngeálny edém) respiračné symptómy (dyspnoe) respiračné symptómy (bronchospazmus) anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok	menej časté zriedkavé menej časté zriedkavé zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospelých, zníženie minerálnej denzity kostí	zriedkavé ⁴
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia hyperglykémia	časté ³ menej časté ⁴
Psychické poruchy	úzkosť poruchy spánku zmeny správania, zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu a podráždenosť (prevažne u detí) depresia, agresivita (hlavne u detí)	menej časté menej časté zriedkavé neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy tras	veľmi časté ¹ menej časté
Poruchy oka	katarakta glaukóm rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	menej časté zriedkavé ⁴ neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie tachykardia srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly) fibrilácia predsiení <i>angina pectoris</i>	menej časté menej časté zriedkavé menej časté 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

Bolí hlásené farmakologické nežiaduce účinky liečby beta₂-agonistami, ako sú tremor, palpitácie a bolesť hlavy, zvyčajne prechodné a ustupujúce pri pravidelnej liečbe.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotu a dýchavičnosťou po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na rýchlo pôsobiace bronchodilatans a má byť ihneď liečený. Používanie Serkepu sa musí ihneď prerušiť, pacient musí byť vyšetrený a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Vzhľadom na flutikazón-propionátovú zložku sa u niektorých pacientov môže objaviť zachrípnutie a kandidóza (soor) ústnej dutiny, hrdla a zriedkavo aj ezofágu. Zachrípnutie aj kandidóza môžu byť zmiernené vykloktaním vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu ústnej dutiny a hrdla je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Serkepom.

Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4). U detí sa môže tiež vyskytnúť úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania, vrátane hyperaktivity a podráždenosti.

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 salmeterolom/flutikazón-propionátom, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní jednotlivými liečivami:

Salmeterol

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšenie systolického krvného tlaku, tremor, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je potrebné liečbu Serkepom prerušiť v dôsledku predávkovania beta-agonistickou zložkou lieku, má sa zvážiť zabezpečenie vhodnej náhradnej liečby steroidmi. Okrem toho môže dôjsť k hypokaliémii a z tohto dôvodu treba zvážiť monitorovanie hladín draslíka v sére. Má sa zvážiť suplementácia draslíka.

Flutikazón-propionát

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 byť monitorovaná adrenálna rezerva a môže byť potrebná liečba systémovými glukokortikosteroidmi. Po stabilizácii sa má pokračovať v liečbe inhalačnými glukokortikosteroidmi v odporúčaných dávkach. (pozri časť 4.4).

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na obštrukčné ochorenie dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liečivami, bez anticholínergík,, ATC kód: R03AK06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Serkep obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, ktoré majú odlišný spôsob účinku.

Príslušný mechanizmus účinku oboch liečiv je popísané nižšie.

Salmeterol:

Salmeterol je selektívny dlhodobopôsobiaci (12 hodín) agonista beta₂-adrenoceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu stranu väzbového miesta receptoru.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu bronchodilatáciu v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobopôsobiacich beta₂-agonistov.

Flutikazón-propionát:

Flutikazón-propionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má protizápalový účinok v pľúcach typický pre glukokortikoidy, výsledkom ktorého je zmiernenie príznakov a exacerbácií astmy, s menším počtom nežiaducich účinkov ako pri podávaním systémových glukokortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania so salmeterolom/flutikazón-propionátom zamerané na astmu

Dvanásťmesačná štúdia (Dosiachnutie optimálnej kontroly astmy, z angl. Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnala bezpečnosť a účinnosť salmeterolu/flutikazón-propionátu oproti samotnému inhalačnému glukokortikosteroidu (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 salmeterolom/flutikazón-propionátom ako pacientov liečených samotným ICS (inhalačného glukokortikosteroidu) a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke glukokortikosteroidu.

**Dobrá kontrola* astmy bola dosiahnutá rýchlejšie so salmeterolom/flutikazón-propionátom ako pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s *dobrou kontrolou* u 50 % jedincov bola 16 dní v skupine so salmeterolom/flutikazón-propionátom v porovnaní s 37 dňami 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 salmeterolom/flutikazón-propionátom v porovnaní s 23 dňami pri liečbe ICS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (DK) a **úplnú kontrolu (ÚK) astmy				
	Salmeterol/FP		FP	
Liečba pred štúdiou	DK	ÚK	DK	ÚK
Bez ICS (samotné agonisty beta-adrenergických receptorov s krátkodobým účinkom, SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízka dávka ICS (≤ 500 μg beklometazón-dipropionátu (BDP) alebo ekvivalent/denne)	75 %	44 %	60 %	28 %
Stredná dávka ICS (> 500 až $1\ 000$ μg beklometazón-dipropionátu (BDP) alebo ekvivalent/denne)	62 %	29 %	47 %	16 %
Súhrnné výsledky zo všetkých 3 úrovní liečby	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobrá kontrola astmy; ≤ 2 dni so skóre príznakov > 1 (skóre príznakov 1 je definované ako „príznaky počas krátkej doby dňa“), použitie SABA počas ≤ 2 dní a ≤ 4 príležitostí/týždeň, ≥ 80 % predpokladaného ranného vrcholového výdychového prietoku, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

**Úplná kontrola astmy; bez príznakov, bez použitia SABA, ≥ 80 % predpokladaného ranného vrcholového výdychového prietoku, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

Výsledky tejto štúdie naznačujú, že 50/100 mikrogramov salmeterolu/flutikazón-propionátu dvakrát denne možno považovať za začiatočnú udržiavaciu liečbu u pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou, u ktorých je rýchla kontrola astmy považovaná za nevyhnutnú (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) salmeterolu/flutikazón-propionátu dvakrát denne počas dvoch týždňov. V štúdiu sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile salmeterolu/flutikazón-propionátu počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s beta-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 glukokortikosteroidom (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 beta-agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky

salmeterolu/flutikazón-propionátu u dospelých pacientov, ktorí si navyše vyžadujú krátkodobú (až 14-dňovú) liečbu inhalačným glukokortikosteroidom.

Astma

Multicentrická výskumná štúdia skúmajúca salmeterol na liečbu astmy (z angl. 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 každého skúšania 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)	

Pediatrická populácia

V skúšaní SAM101667 so 158 deťmi vo veku 6 až 16 rokov so symptomatickou astmou bola kombinácia salmeterolu/flutikazón-propionátu rovnako účinná ako zdvojnásobenie dávky flutikazón-propionátu, ak išlo o kontrolu symptómov a funkcie pľúc. Toto skúšanie nebolo navrhnuté na skúmanie vplyvu na exacerbácie.

V skúšaní, v ktorom 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 inhalátorom Diskus 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 pacientov (vo veku 6 mesiacov až 4 roky) 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 nie sú 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 inému, 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 výraznou až ťažkou astmou. 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 každého liečiva podobné farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným po ich samostatnom podaní. Pre účely farmakokinetiky je preto možné hodnotiť obe liečivá oddelene.

Salmeterol

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické koncentrácie 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 v pľúcach 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 % 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. Hlavnou cestou je metabolizmus na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

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

Pediatrická populácia

Účinok 21-dňovej liečby salmeterolom/flutikazón-propionátom podávaných v inhalátore v sile 25/50 mikrogramov (2 inhalácie dvakrát denne s alebo bez inhalačného nadstavca) alebo salmeterolom/flutikazón-propionátom v Diskuse v sile 50/100 mikrogramov (1 inhalácia dvakrát denne) bol hodnotený u 31 detí vo veku 4 až 11 rokov s miernou astmou. Systémová expozícia flutikazón-propionátu bola pri použití inhalátora salmeterolu/flutikazón-propionátu s inhalačným nadstavcom (107 pg.h/ml [95% IS: 45,7; 252,2]) a pri použití salmeterolu/flutikazón-propionátu v Diskuse (138 pg.h/ml [95 % IS: 69,3; 273,2]) podobná, ale nižšia pri použití inhalátora so salmeterolom/flutikazón-propionátom (24 pg.h/ml [95 % IS: 9,6; 60,2]). Systémová expozícia salmeterolu bola podobná pri použití inhalátora so salmeterolom/flutikazón-propionátom, inhalátora so salmeterolom/flutikazón-propionátom s inhalačným nadstavcom a salmeterolom/flutikazón-propionátom v Diskuse (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 jednotlivito 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 podávanie odporúčaných dávok u človeka. 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 záhlavovej kosti. Ani salmeterólium-xinafoát, ani flutikazón-propionát nepreukázali žiadnu možnosť genetickej toxicity.

U rôznych druhov zvierat, ktoré boli denne počas dvoch rokov vystavené norfluránu, bolo preukázané, že tento hnací plyn bez obsahu CFC, nemá žiadne toxické účinky pri vysokých koncentráciách výparov, ktoré výrazne prevyšujú koncentrácie pravdepodobné u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hnací plyn: norflurán (HFA 134a)
etanol, bezvodý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Serkep 25 mikrogramov/125 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale:
32 mesiacov

Serkep 25 mikrogramov/250 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale:
24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Nádobka obsahuje kvapalinu pod tlakom. Nevystavujte teplotám presahujúcim 50 °C, chráňte pred priamym slnečným svetlom. Ani vyprázdnenú nádobku neprepichujte a nevhadzujte do ohňa.

Tak ako u väčšiny inhalačných liekov v tlakových nádobách, liečivý účinok tohto lieku sa môže znížiť, ak je nádobka schladená.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Suspenzia je obsiahnutá v 16 ml tlakovej nádobke z hliníkovej zliatiny s vnútornou fluorovanou vrstvou etylén-propylénovým kopolymérom (FEP), uzavretá s dávkovacím ventilom. Nádobky sú vsadené do bielych plastových dávkovačov, ktorých súčasťou je rozprašovací náustok a vybavené svetlofialovou alebo bordovou ochrannou manžetou proti prachu. Dávkovač má integrované pripojené počítadlo dávok, ktoré ukazuje, koľko odmeraných dávok lieku zostáva v balení. Číslo je vidieť cez okno v zadnej časti plastového dávkovača. Jedna tlaková nádobka dodáva 120 odmeraných dávok.

Zariadenia sú k dispozícii v škatuliach, ktoré obsahujú:

Inhalátor s 1x120 odmeranými dávkami

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 REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Serkep 25 mikrogramov/125 mikrogramov: 14/0492/16-S
Serkep 25 mikrogramov/250 mikrogramov: 14/0493/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023

Diskus, Accuhaler a Volumatic sú registrované ochranné známky skupiny firiem GlaxoSmithKline.

AeroChamber Plus je registrovaná ochranná známka spoločnosti Trudell Medical International.