### ZĀĻU APRAKSTS

1. **zāļu NOSAUKUMS**

Seretide 25/50 mikrogrami/devā aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija

Seretide 25/125 mikrogrami/devā aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija

Seretide 25/250 mikrogrami/devā aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija

1. **Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs**

Katra deva satur 25 mikrogramus (μg) salmeterola (*Salmeterolum*) salmeterola ksinafoāta veidā un 50, 125 vai 250 μg flutikazona propionāta (*Fluticasoni propionas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **Zāļu forma**

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.

1. **KlīniskĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

**Astma (atgriezeniska obstruktīva elpceļu saslimšana)**

Seretide ir indicēts regulārai astmas ārstēšanai gadījumos, kad ir lietderīga kombinēta (ilgstošas darbības bēta-2-agonistu un inhalējamu kortikosteroīdu) terapija:

* pacientiem, kam inhalējamie kortikosteroīdi un „pēc vajadzības” lietoti inhalējamie īslaicīgas darbības bēta-2-agonisti nespēj nodrošināt pietiekamu kontroli;

vai

* pacientiem, kam jau šobrīd inhalējamie kortikosteroīdi kopā ar ilgstošas darbības bēta-2-agonistu nodrošina pietiekamu kontroli.

Piezīme: Seretide 25/50 mikrogramu deva nav piemērota pieaugušajiem un bērniem ar smagu astmu.

**Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)**

Seretide ir indicēts simptomātiskai ārstēšanai pacientiem ar HOPS, kuriem FEV1 <60% no paredzētās normas (pirms bronhodilatatora lietošanas), anamnēzē ir atkārtoti paasinājumi un, neskatoties uz saņemto regulāro bronhodilatatoru terapiju, saglabājas nozīmīgi simptomi.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Seretide inhalators paredzēts tikai inhalācijām.

Pacienti ir jābrīdina par to, ka, lai saņemtu maksimālu ieguvumu, Seretide inhalators ir jālieto katru dienu, pat tad, ja pacientiem nav simptomu.

Pacientiem jābūt regulārā ārsta uzraudzībā, lai visu laiku nodrošinātu optimālu Seretide devas izvēli; zāļu stiprumu drīkst mainīt tikai saskaņā ar ārsta norādījumiem.

**Astma (atgriezeniska obstruktīva elpceļu saslimšana)**

Seretide deva ir jātitrē līdz mazākajai devai, pie kuras tiek saglabāta efektīva simptomu novēršana. Ja simptomi tiek novērsti, Seretide lietojot divas reizes dienā, titrēšana līdz mazākajai efektīvajai devai var ietvert Seretide lietošanu vienu reizi dienā. Devas samazināšanas laikā ir svarīgi pacientus regulāri pārbaudīt.

Pacientiem jānozīmē tas Seretide stiprums, kas satur slimības smaguma pakāpei atbilstošo flutikazona propionāta devu.

Tiklīdz ir panākta laba astmas kontrole, ārstēšana ir jāpārskata un jāapsver, vai pacientam nevajadzētu pāriet tikai uz inhalējamo kortikosteroīdu lietošanu. Samazinot zāļu lietošanu, ir svarīgi pacientus regulāri pārbaudīt.

Ja pacientam ir nepietiekama astmas kontrole, lietojot tikai inhalējamos kortikosteroīdus, to aizvietošana ar salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju terapeitiski līdzvērtīgā devā var uzlabot astmas kontroli. Pacientiem ar labu astmas kontroli, lietojot tikai inhalējamos kortikosteroīdus, to aizvietošana ar salmeterola- flutikazona propionāta kombināciju var ļaut samazināt kortikosteroīdu devu, saglabājot tādu pat astmas kontroli. Sīkākai informācijai skatīt sadaļu „Klīniskie pētījumi”.

**Ieteicamās devas**

* **Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma un vecāki:**

divas 25 μg salmeterola un 50 μg flutikazona propionāta devas divas reizes dienā,

vai

divas 25 μg salmeterola un 125 μg flutikazona propionāta devas divas reizes dienā,

vai

divas 25 μg salmeterola un 250 μg flutikazona propionāta devas divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

* **Bērni no 4 gadu vecuma un vecāki:**

divas 25 μg salmeterola un 50 μg flutikazona propionāta devas divas reizes dienā.

Maksimālā apstiprinātā flutikazona propionāta deva bērniem, izmantojot Seretide inhalatoru, ir 100 mikrogrami divreiz dienā.

Seretide inhalatora drošums un efektivitāte bērniem līdz četru gadu vecumam nav noteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bērniem līdz 12 gadu vecumam var būt grūti sinhronizēt aerosola izsmidzināšanu ar ieelpu. Pacientiem, kuriem ir vai varētu būt grūtības izsmidzināšanu koordinēt ar ieelpu, Seretide inhalatoru ieteicams izmantot kopā ar krājtelpu. Nesen veiktā klīniskā pētījumā ir pierādīts, ka bērni, kuri izmantoja krājtelpu, panāca tādu pašu zāļu iedarbības līmeni kā pieaugušie, kuri nelietoja krājtelpu, un bērni, kuri lietoja Diskus, tādējādi gūstot apstiprinājumu tam, ka krājtelpas izmantošana kompensē vāju inhalācijas tehniku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Var izmantot Volumatic krājtelpu (atkarībā no vietējām vadlīnijām).

Pacientiem jāsniedz norādījumi par inhalatora un krājtelpas pareizu lietošanu un kopšanu, un jāpārbauda viņu inhalēšanas tehnika, lai pārliecinātos par inhalēto zāļu optimālu nokļūšanu plaušās. **Pacientiem jāturpina lietot viena un tā paša modeļa krājtelpa, jo krājtelpas nomaiņas gadījumā var mainīties plaušās nokļūstošā zāļu deva(skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Pēc tam, kad sākta krājtelpas lietošana vai nomainīts tās modelis, vienmēr jāveic atkārtota devas titrēšana līdz mazākajai efektīvajai devai.

**Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)**

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā deva ir divas inhalācijas (25 μg salmeterola un 250 μg flutikazona propionāta) divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem vai gados vecākiem pacientiem nav nepieciešams devu pielāgot.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.**

Slimības saasināšanās

Seretidenav paredzēts akūtu astmas simptomu ārstēšanai, šādos gadījumos jālieto ātras un īslaicīgas darbības bronhodilatatori. Pacientiem jāiesaka vienmēr turēt pa rokai to inhalatoru, ko viņi lieto akūtu astmas simptomu atvieglošanai.

Nedrīkst uzsākt Seretide lietošanu pacientiem paasinājuma, kā arī astmas būtiskas vai pēkšņas pasliktināšanās laikā.

Seretide lietošanas laikā var rasties smagas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības un astmas paasinājumi. Pacientiem jāiesaka nepārtraukt ārstēšanu, bet lūgt padomu ārstam, ja pēc Seretide lietošanas uzsākšanas netiek panākta astmas simptomu kontrole vai simptomi pastiprinās.

Ja pieaug nepieciešamība pēc zālēm simptomu atvieglošanai (īsas darbības bronhodilatatoriem) vai samazinās atbildes reakcija pret tām, tas liecina par kontroles pasliktināšanos, un ārstam pacients atkārtoti jāizmeklē.

Pēkšņa un progresējoša astmas simptomu pasliktināšanās ir potenciāli dzīvībai bīstama, un šādiem pacientiem jāveic steidzama medicīniskā pārbaude. Jāapsver kortikosteroīdu devas palielināšana. Pacienta medicīniskais stāvoklis jāizvērtē arī gadījumos, kad pašreizējā Seretide deva nespēj nodrošināt adekvātu astmas kontroli.

HOPS pacientiem paasinājumu laikā parasti ir indicēta ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem, tāpēc pacientiem ir jānorāda lūgt palīdzību ārstam, ja Seretide lietošanas laikā simptomi pastiprinās.

Kad panākta astmas simptomu kontrole, var apsvērt pakāpenisku Seretide devas samazināšanu. Devas samazināšanas laikā ir svarīgi pacientus regulāri pārbaudīt. Jālieto mazākā efektīvā Seretide deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar astmu nedrīkst pēkšņi pārtraukt Seretidelietošanu paasinājumu riska dēļ. Terapija jāsamazina pakāpeniski ārsta uzraudzībā. Pacientiem ar HOPS terapijas pārtraukšana var būt saistīta arī ar simptomātisku dekompensāciju, tāpēc nepieciešama ārsta uzraudzība.

Tāpat kā visas inhalējamos kortikosteroīdus saturošas zāles, arī Seretide jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, sēnīšu, vīrusu vai citu ierosinātāju izraisītām elpceļu infekcijām.

Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu

Retos gadījumos Seretide var izraisīt sirds aritmijas, piemēram, supraventrikulāru tahikardiju, ekstrasistoles un priekškambaru mirdzēšanu, kā arī nelielu īslaicīgu kālija līmeņa pazemināšanos serumā, ja lietotas lielas terapeitiskas devas. Seretide piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem vai sirds ritma traucējumiem, pacientiem ar cukura diabētu, tireotoksikozi, nenovērstu hipokaliēmiju un pacientiem, kam ir nosliece uz zemu kālija līmeni serumā.

Hiperglikēmija

Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tas jāņem vērā, parakstot zāles pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē.

Paradoksālas bronhu spazmas

Tāpat kā lietojot citus inhalācijas terapijas līdzekļus, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālās bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatoru, un tas jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Seretide lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

Ziņots par bēta-2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvēm un galvassāpēm, bet tām bija tendence būt pārejošām un regulāras terapijas laikā mazināties.

Kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība

Sistēmiskā iedarbība iespējama visiem inhalējamajiem kortikosteroīdiem, galvenokārt lietojot lielas devas ilgstošā laika periodā; šī iedarbība ir daudz retāka nekā lietojot perorālos kortikosteroīdus. Iespējamie sistēmiskie efekti ir Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru nomākums, kaulu minerālā blīvuma samazināšanās, katarakta un glaukoma, un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem) (informāciju par inhalējamo kortikosteroīdu sistēmisko iedarbību uz bērniem un pusaudžiem skatīt zem apakšvirsraksta „Pediatriskā populācija”). **Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli un mazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu astmas kontroli.**

Ilgstoši ārstējot pacientus ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, var rasties virsnieru nomākums un akūta virsnieru krīze. Ļoti reti virsnieru nomākuma un akūtas virsnieru krīzes gadījumi aprakstīti, lietojot flutikazona propionātu devā no 500 līdz 1000 mikrogramiem. Situācijas, kas var izraisīt akūtu virsnieru krīzi, ir traumas, operācijas, infekcijas vai strauja devas samazināšana. Novērojamie simptomi parasti ir nespecifiski, var būt anoreksija, sāpes vēderā, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, hipotensija, apziņas traucējumi, hipoglikēmija un krampji. Stresa periodos un plānveida operāciju gadījumos ir jāapsver papildu sistēmiska kortikosteroīdu lietošana.

Salmeterola un flutikazona propionāta sistēmiska uzsūkšanās notiek galvenokārt caur plaušām. Tā kā krājtelpas izmantošana kopā ar dozēto inhalatoru var palielināt plaušās nonākušo zāļu daudzumu, jāņem vērā, ka tas potenciāli varētu palielināt sistēmisko blakusparādību risku.

Flutikazona propionāta inhalāciju terapijas ieguvumiem nepieciešamību pēc perorāliem steroīdiem vajadzētu samazināt līdz minimumam, bet pacientiem, kuriem terapija tiek nomainīta no perorāliem uz inhalējamiem steroīdiem, diezgan ilgi var saglabāties virsnieru rezervju traucējumu risks. Tādēļ šie pacienti jāārstē, ievērojot īpašu piesardzību, un regulāri jākontrolē virsnieru garozas darbība. Riskam var būt pakļauti arī pacienti, kuriem iepriekš bijusi nepieciešama neatliekama terapija ar lielām kortikosteroīdu devām. Par šo atlieku traucējumu iespējamību vienmēr jāatceras neatliekamās un plānveida situācijās, kas var izraisīt stresu, un jāapsver piemērota kortikosteroīdu terapija. Atkarībā no virsnieru darbības traucējumu pakāpes, pirms plānveida procedūrām var būt nepieciešama speciālista konsultācija.

Ritonavīrs var ievērojami paaugstināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pacientam ir lielāks par sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas radīto blakusparādību risku. Sistēmisku blakusparādību risks ir palielināts arī gadījumos, kad flutikazona propionāts tiek kombinēts ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pneimonija HOPS slimniekiem

Inhalējamos kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērota palielināta pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, sastopamība. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jāsaglabā modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (ĶMI) un smaga HOPS.

Mijiedarbība ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietošana vienlaikus ar sistēmisku ketokonazolu nozīmīgi palielina salmeterola sistēmisko iedarbību. Tas var izraisīt sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības palielināšanos. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar ketokonazolu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, izņemot gadījumus, kad ieguvumi atsver iespējamo salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību riska palielināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamos cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Pediatriskā populācija

Bērni un pusaudži līdz 16 gadu vecumam, kuri lieto lielas flutikazona propionāta devas (parasti ≥ 1000 mikrogramus dienā), var būt īpaši pakļauti riskam. Sistēmiska iedarbība īpaši iespējama, lietojot lielas devas ilgu laiku. Iespējamās sistēmiskas iedarbības izpausmes ir Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru nomākums, akūta virsnieru krīze, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte. Jāapsver iespēja nosūtīt bērnu vai pusaudzi uz konsultāciju pie pediatra - elpceļu speciālista.

Bērniem, kas tiek ilgstoši ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, ieteicams regulāri mērīt auguma garumu. **Inhalējamā kortikosteroīda deva jāsamazina līdz mazākajai devai, ar kuru var nodrošināt efektīvu astmas kontroli.**

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi.**

β-adrenoblokatori var pavājināt vai neitralizēt salmeterola iedarbību. Jāizvairās gan no neselektīvo, gan selektīvo β-blokatoru lietošanas, izņemot gadījumus, kad to lietošana ir kardināli nepieciešama.

Bēta-2-agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Īpaša piesardzība nepieciešama akūtas smagas astmas gadījumā, jo šo iedarbību var pastiprināt ksantīna atvasinājumu, steroīdu un diurētisko līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Lietojot vienlaikus ar citiem bēta adrenerģiskiem līdzekļiem, iespējama savstarpēji papildinoša ietekme.

**Flutikazona propionāts**

Normālos apstākļos pēc inhalācijas tiek sasniegta zema flutikazona propionāta koncentrācija plazmā, ko nodrošina plašais pirmā loka metabolisms un augstais sistēmiskais klīrenss, ko mediē citohroms CYP 3A4 zarnās un aknās. Tādējādi klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ko nosaka flutikazona propionāts, ir maz ticama.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar flutikazona propionāta intranazālu lietošanu veseliem cilvēkiem ritonavīrs (ļoti spēcīgs citohroma CYP 3A4 inhibitors) pa 100 mg divas reizes dienā vairākus simtus reižu paaugstināja flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā, rezultātā ievērojami pazeminot kortizola koncentrāciju serumā. Nav informācijas par šo mijiedarbību, lietojot inhalējamo flutikazona propionātu, tomēr ir sagaidāma būtiska flutikazona propionāta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ir saņemti ziņojumi par Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu. Ir jāizvairās no šīs kombinācijas lietošanas, ja vien paredzamais ieguvums neatsver kortikosteroīdu palielināto sistēmisko blakusefektu risku.

Nelielā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem nedaudz vājākais CYP3A inhibitors ketokonazols pēc vienreizējas inhalācijas flutikazona propionāta ekspozīciju palielināja par 150%. Tas izraisīja lielāku kortizola līmeņa pazemināšanos plazmā nekā tikai flutikazona propionāta lietošanas gadījumā. Sagaidāms, ka vienlaicīga ārstēšana ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu vai kobicistatu saturošām zālēm, un mēreniem CYP3A inhibitoriem, piemēram, eritromicīnu, arī palielinās flutikazona propionāta sistēmisko iedarbību un sistēmisku blakusparādību risku. No šādām kombinācijām jāizvairās, ja vien ieguvums nepārsniedz iespējamo palielināto kortikosteroīdu sistēmisko blakusparādību risku, un tādā gadījumā jāvēro, vai pacientiem nerodas kortikosteroīdu sistēmiskas blakusparādības.

**Salmeterols**

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus ketokonazolu (400 mg iekšķīgi vienreiz dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalāciju veidā divreiz dienā) 15 veseliem cilvēkiem 7 dienas, nozīmīgi palielinājās salmeterola ekspozīcija plazmā (Cmax paaugstinājās 1,4 reizes, un AUC palielinājās 15 reizes). Tas var izraisīt citu salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības palielināšanos, salīdzinot ar salmeterola vai ketokonazola lietošanu monoterapijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu, glikozes līmeni un kālija līmeni asinīs. Lietojot vienlaikus ar ketokonazolu, nepagarinājās salmeterola eliminācijas pusperiods un nepalielinājās salmeterola uzkrāšanās atkārtotas lietošanas gadījumā.

Jāizvairās no vienlaikus ketokonazola lietošanas, izņemot gadījumus, kad ieguvums attaisno iespējami palielināto sistēmisko salmeterola terapijas blakusparādību risku. Ir sagaidāms līdzīgs mijiedarbības risks arī ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, telitromicīnu, ritonavīru).

Vidēji spēcīgi CYP 3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus eritromicīnu (500 mg iekšķīgi trīs reizes dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalāciju veidā divreiz dienā) 15 veseliem cilvēkiem 6 dienas, nedaudz, bet statistiski nenozīmīgi palielinājās salmeterola ekspozīcija (Cmax - 1,4 reizes un AUC - 15 reizes). Lietošana vienlaikus ar eritromicīnu nebija saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Fertilitāte

Nav datu par cilvēkiem. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka salmeterols un flutikazona propionāts neietekmē fertilitāti.

Grūtniecība

Liels datu apjoms par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 grūtniecību iznākumu) liecina, ka Seretide nepiemīt malformatīva toksicitāte vai toksiska ietekme uz augli/jaundzimušo. Pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīva toksicitāte pēc bēta-2 adrenoreceptoru agonistu un glikokortikosteroīdu lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Seretide lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt vienīgi tad, ja sagaidāmais ieguvums mātei ir lielāks par jebkādu iespējamo risku auglim.

Ārstējot grūtnieces, jālieto mazākā efektīvā flutikazona propionāta deva, kas nepieciešama pietiekamas astmas kontroles nodrošināšanai.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai salmeterols un flutikazona propionāts un to metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pētījumi pierāda, ka salmeterols un flutikazona propionāts un to metabolīti izdalās žurku mātīšu pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar mātes pienu. Izvērtējot barošanas ar krūti radīto ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei, jāpieņem lēmums pārtraukt vai nu barošanu ar krūti, vai mātes ārstēšanu ar Seretide.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Seretide neietekmē vai tikai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Tā kā Seretide satur salmeterolu un flutikazona propionātu, var būt sagaidāmas tāda paša veida un smaguma nevēlamās blakusparādības, kādas novērotas katrām no šīm zālēm. Lietojot kopā abus līdzekļus, nav novērotas papildu nevēlamās blakusparādības.

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, kas ir bijušas saistītas ar salmeterolu un flutikazona propionātu, ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100) , reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Biežums ir noteikts pēc klīnisko pētījumu datiem. Sastopamība placebo grupā netika ņemta vērā.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Orgānu sistēmu klasifikācija | Nevēlamā blakusparādība | Biežums |
| Infekcijas un infestācijas  | Mutes dobuma un rīkles kandidozePneimonija (HOPS slimniekiem)BronhītsBarības vada kandidoze | BiežiBieži1,3,5Bieži1,3Reti |
| Imūnās sistēmas traucējumi  | Paaugstinātas jutības reakcijas ar šādām izpausmēm:Ādas paaugstinātas jutības reakcijasAngioedēma (galvenokārt sejas un mutes dobuma un rīkles tūska)Elpošanas sistēmas simptomi (elpas trūkums) Elpošanas sistēmas simptomi (bronhu spazmas) Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktisks šoks | RetākRetiRetākRetiReti |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi  | Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru nomākums, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, samazināts kaulu minerālais blīvums | Reti4 |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | HipokaliēmijaHiperglikēmija | Bieži3Retāk4 |
| Psihiskie traucējumi | TrauksmeMiega traucējumi Uzvedības pārmaiņas, arī pārmērīga psihomotora aktivitāte un aizkaitināmība (galvenokārt bērniem)Depresija, agresivitāte (galvenokārt bērniem) | RetākRetākRetiNav zināmi |
| Nervu sistēmas traucējumi | GalvassāpesTrīce | Ļoti bieži1Retāk |
| Acu bojājumi | Katarakta GlaukomaNeskaidra redze | RetākReti4Nav zināmi4 |
| Sirds funkcijas traucējumi | SirdsklauvesTahikardijaSirdsdarbības ritma traucējumi (arī supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistoles)Priekškambaru mirdzēšanaStenokardija | RetākRetākRetiRetākRetāk |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | NazofaringītsRīkles kairinājumsAizsmakums/disfonijaSinusītsParadoksālas bronhu spazmas | Ļoti bieži2,3BiežiBiežiBieži1,3Reti4 |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Zilumi | Bieži1,3 |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  | Muskuļu krampjiTraumatiski lūzumiArtralģijaMialģija | BiežiBieži1,3BiežiBieži |

1Novērots bieži, lietojot placebo

2Novērots ļoti bieži, lietojot placebo

3Novērots 3 gadu laikā HOPS pētījumā

4Skatīt 4.4. apakšpunktu

5Skatīt 5.1. apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tāpat kā lietojot citus inhalācijas terapijas līdzekļus, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālās bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatoru, un to jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Seretide inhalatora lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

Zāļu sastāvā esošais flutikazona propionāts dažiem pacientiem var izraisīt balss aizsmakumu un mutes dobuma un rīkles, un, reti, barības vada kandidozi (piena sēnīti). Gan aizsmakumu, gan mutes dobuma un rīkles kandidozes sastopamību var mazināt, pēc zāļu lietošanas izskalojot muti ar ūdeni un to izspļaujot, un/ vai iztīrot zobus. Simptomātisku mutes dobuma un rīkles kandidozi var ārstēt ar lokāliem pretsēnīšu līdzekļiem, turpinot Seretide lietošanu.

Pediatriskā populācija

Iespējamās sistēmiskās blakusparādības ir Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru nomākums un augšanas aizture bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bērniem var būt arī trauksme, miega traucējumi un uzvedības pārmaiņas, arī pārmērīga aktivitāte un aizkaitināmība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/../?id=613&sa=613&top=3)

**4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejama klīnisko pētījumu informācija par Seretide pārdozēšanu, tomēr tālāk sniegta informācija par abu aktīvo vielu pārdozēšanu:

Salmeterola pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir reibonis, sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās, trīce, galvassāpes un tahikardija. Ja Seretide lietošana ir pārtraukta zāļu bēta agonista komponentes pārdozēšanas dēļ, jāapsver atbilstoša steroīdu aizstājterapija. Turklāt var rasties hipokaliēmija, tādēļ jākontrolē kālija līmenis serumā un jāapsver kālija aizstājterapijas nepieciešamība.

**Akūta pārdozēšana:** akūta lielāku par ieteicamajām flutikazona propionāta devu inhalēšana var izraisīt īslaicīgu virsnieru darbības nomākumu. Šādos gadījumos neatliekami pasākumi nav nepieciešami, jo virsnieru darbība atjaunojas dažu dienu laikā, ko apliecina kortizola mērījumi plazmā.

**Inhalējamā flutikazona propionāta hroniska pārdozēšana** (skatīt 4.4. apakšpunktā par virsnieru nomākuma risku)**:** var būt nepieciešama virsnieru rezervju monitorēšana.

Flutikazona propionāta akūtas un hroniskas pārdozēšanas gadījumā jāturpina Seretide terapija devā, kas nepieciešama simptomu kontrolei.

**5. Farmakoloģiskās īpaŠības**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: adrenerģiski līdzekļi kombinācijās ar kortikosteroīdiem vai citiem līdzekļiem, izņemot antiholīnerģiskus līdzekļus.

##### ATĶ kods: R03AK06

**Darbības mehānisms**

Seretide satur salmeterolu un flutikazona propionātu, kam ir atšķirīgi darbības mehānismi. Salmeterols iedarbojas simptomātiski, savukārt flutikazona propionāts uzlabo plaušu funkcijas un darbojas profilaktiski pret paasinājumiem. Seretide var būt ērtāks lietošanā tiem pacientiem, kas lieto bēta agonistus un inhalējamos kortikosteroīdus. Turpmāk aprakstīti abu zāļu darbības mehānismi.

*Salmeterols*

Salmeterols ir selektīvs ilgstošas iedarbības (12 stundas) β2-adrenoreceptoru agonists, ar garu sānu ķēdi, kas saistās pie receptora ārējās daļas.

Šīs salmeterola farmakoloģiskās īpašības nodrošina efektīvāku aizsardzību pret histamīna inducēto bronhokonstrikciju, un salmeterols izraisa ilgstošāku bronhodilatāciju, kas ilgst vismaz 12 stundas, nekā ieteicamās konvencionālās īslaicīgas iedarbības β2-agonistu devas.

*In vitro* testi pierāda, ka salmeterols ir spēcīgs un ilgstošas iedarbības plaušu tuklo šūnu degranulācijas, kuras rezultātā izdalās histamīns, leikotriēni un prostaglandīns D2, inhibitors.

Cilvēka organismā salmeterols inhibē agrīnās un vēlīnās fāzes atbildes reakciju pret ieelpoto alergēnu, pēdējā saglabājas ilgāk par 30 stundām pēc vienreizējas devas - laikā, kad bronhodilatējošās iedarbības vairs nav. Vienreizēja salmeterola deva samazina bronhu hiperreaktivitāti. Šīs īpašības norāda uz to, ka salmeterolam papildus bronhodilatējošajai, ir arī kāda cita iedarbība, bet tās pilnā klīniskā nozīme vēl nav skaidra. Šis iedarbības mehānisms atšķiras no kortikosteroīdu pretiekaisuma efekta.

*Flutikazona propionāts*

Flutikazona propionātam ieteicamās inhalējamās devās ir spēcīga glikokortikosteroīdu pretiekaisuma iedarbība plaušās, kas samazina astmas simptomus un izpausmes, bet tam nepiemīt sistēmisko kortikosteroīdu blaknes.

Ilgstošas inhalējamā flutikazona propionāta terapijas laikā ikdienas virsnieru garozas hormonu produkcija parasti paliek normas robežās, pat tad, ja tiek lietota augstākā bērniem un pieaugušajiem ieteicamā deva. Pārejas posmā pēc citu inhalējamo glikokortikosteroīdu lietošanas, ikdienas produkcija pakāpeniski uzlabojas, neskatoties uz kādreizējo un pašreizējo intermitējošo perorālo steroīdu lietošanu, tādējādi uzrādot atgriešanos pie normālas virsnieru garozas funkcijas flutikazona propionāta lietošanas laikā. Ilgstošas terapijas laikā arī virsnieru garozas rezerve paliek normas robežās, tas noteikts ar stimulācijas testu vai mērot normālo sekrēcijas pieaugumu. Jāatceras, ka ilgu laiku pēc iepriekšējās ārstēšanas var būt saglabājusies samazināta virsnieru rezerve (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Salmeterola/flutikazona propionāta klīniskie pētījumi

**Astma**

Plašā 12 mēnešus ilgā pētījumā (*Gaining Optimal Asthma Control, GOAL*) 3416 pacientiem tika salīdzināta salmeterola-flutikazona propionāta efektivitāte un drošums ar inhalējamo glikokortikoīdu vienu pašu efektivitāti un drošumu iepriekš noteiktu astmas kontroles līmeņu sasniegšanā. Medikamentu devas tika palielinātas ik 12 nedēļas, līdz tika sasniegta ‘Pilnīga astmas kontrole’ vai arī tika sasniegta maksimālā pētījuma medikamenta deva. Kontrolei bija jāsaglabājas vismaz 7 no pēdējām 8 pētījuma nedēļām. Pētījums parādīja, ka:

* 71% pacientu, kas saņēma salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju, sasniedza ‘labi kontrolētas astmas’# līmeni, salīdzinot ar 59% to pacientu grupā, kas saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus,
* 41% pacientu, kas saņēma salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju, sasniedza ‘pilnīgas astmas kontroles’## līmeni, salīdzinot ar 28% to pacientu grupā, kas saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus.

Šo efektu ātrāk novēroja pacientiem, kuri saņēma salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus.

*GOAL* pētījums parādīja arī, ka:

* Paasinājumu biežums to pacientu grupā, kas saņēma salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju, bija par 29% zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai inhalējamos kortikosteroīdus.
* ‘Labi kontrolētas astmas’ un ‘Pilnīgas astmas kontroles’ sasniegšana uzlaboja pacientu dzīves kvalitāti. 61% pacientu, kas saņēma salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju, neatzīmēja nekādu negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti vai raksturoja to kā minimālu, nosakot to ar astmai specifiskām dzīves kvalitātes anketām, salīdzinot ar 8% pacientu pirms terapijas uzsākšanas.

# Labi kontrolēta astma - 2 vai mazāk dienas nedēļā ar simptomu līmeni, kas lielāks par 1 (simptomu līmenis 1 definēts kā īslaicīgi simptomi vienu reizi dienas laikā), īsas darbības β2 -agonisti tiek lietoti 2 vai mazāk dienas nedēļā un 4 vai mazāk reizes nedēļā, ir 80% vai vairāk no paredzamās rīta maksimālās izelpas plūsmas, nav pamošanās naktī astmas dēļ, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kas liktu mainīt terapiju,

## Pilnīga astmas kontrole - nav simptomu, netiek lietoti īsas darbības β2-agonisti, ir 80% vai vairāk no paredzamās rīta maksimālās izelpas plūsmas, nav pamošanās naktī astmas dēļ, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kas liktu mainīt terapiju.

Divi sekojošie pētījumi parādīja plaušu funkciju uzlabošanos, vairāk dienu bez lēkmēm un samazinātu akūtās palīdzības zāļu lietošanu, lietojot par 60% zemāku inhalējamo kortikosteroīdu devu salmeterola - flutikazona propionāta kombinācijā, salīdzinot ar inhalējamajiem kortikosteroīdiem vieniem pašiem. Tai pašā laikā tika saglabāta esošā elpceļu iekaisuma kontrole, to nosakot bronhu biopsijās un ar bronhoalveolārās lavāžas palīdzību.

Papildus pētījumi ir parādījuši, ka salmeterola - flutikazona propionāta kombinācijas lietošana ievērojami uzlabo astmas simptomus, plaušu funkcijas un samazina akūtās palīdzības zāļu lietošanu, salīdzinot ar atsevišķu komponentu vai placebo lietošanu. GOAL pētījumā iegūtie rezultāti norāda, ka uzlabojumi, kas iegūti lietojot salmeterola - flutikazona propionāta kombināciju, saglabājas vismaz 12 mēnešus.

Salmeterola daudzcentru astmas pētījums (SMART)

Salmeterola daudzcentru astmas pētījums (SMART) bija 28 nedēļas ilgs pētījums ASV, kurā tika pētīts salmeterola drošums salīdzinājumā ar placebo, tos pievienojot papildus parastajai astmas terapijai pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem. Kaut gan primārā mērķa kritērija, tas ir, kopējā ar elpošanas sistēmu saistīto nāves gadījumu un ar elpošanas sistēmu saistīto dzīvību apdraudošo notikumu skaita rādītāji, būtiski neatšķīrās, pētījums atklāja ievērojamu ar astmu saistīto nāves gadījumu pieaugumu pacientiem, kuri saņēma salmeterolu (13 nāves gadījumi starp 13 179 pacientiem salīdzinājumā ar 3 nāves gadījumiem starp 13 176 pacientiem, kuri saņēma placebo). Pētījums nebija modelēts vienlaicīgas inhalējamo kortikosteroīdu terapijas ietekmes novērtēšanai, un tikai 47% pētāmo personu ziņoja par IKS lietošanu, iesaistoties pētījumā.

Salmeterola -FP drošums un efektivitāte salīdzinājumā ar tikai FP astmas gadījumā

Lai salīdzinātu salmeterola-FP un tikai FP drošumu un efektivitāti, veica divus 26 nedēļas ilgus daudzcentru pētījumus, no kuriem vienā piedalījās pieaugušas un pusaudžu vecuma pētāmās personas (pētījums AUSTRI), bet otrā — pediatriskas pētāmās personas vecumā no 4 līdz 11 gadiem (pētījums VESTRI). Abos pētījumos iesaistītajām pētāmajām personām bija vidēji smaga līdz smaga persistējoša astma un anamnēzē ar astmu saistīta hospitalizācija vai astmas paasinājums iepriekšējā gada laikā. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija noteikt, vai ilgstošas darbības bēta-2 agonistu (LABA) pievienošana inhalējamu kortikosteroīdu (IKS) terapijai (salmeterols-FP) ir vismaz līdzvērtīga tikai IKS (FP), vērtējot būtisku ar astmu saistītu notikumu (ar astmu saistīta hospitalizācija, endotraheāla intubācija un nāve) risku. Sekundārais efektivitāti raksturojošais mērķis šajos pētījumos bija novērtēt, vai IKS/LABA (salmeterols-FP) ir labāks par tikai IKS (FP) terapiju no smagu astmas paasinājumu viedokļa (definē kā astmas pastiprināšanos ar nepieciešamību vismaz 3 dienas lietot sistēmiskos kortikosterīdus vai pacienta stacionēšanu vai neatliekamās palīdzības saņemšanu astmas dēļ ar nepieciešamību lietot sistēmiskos kortikosteroīdus).

Kopumā pētījumos AUSTRI un VESTRI tika randomizētas un ārstēšanu saņēma attiecīgi 11 679 un 6208 pētāmās personas. Vērtējot primāro drošumu raksturojošo mērķa kritēriju, abos pētījumos tika pierādīts vismaz līdzvērtīgs efekts (skatīt tālāk esošo tabulu).

Būtiski ar astmu saistīti notikumi 26 nedēļu pētījumos AUSTRI un VESTRI

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterols-FP(n = 5834) | Tikai FP(n = 5845) | Salmeterols-FP(n = 3107) | Tikai FP(n = 3101) |
| Kombinētais mērķa kritērijs (ar astmu saistīta hospitalizācija, endotraheāla intubācija vai nāve) | 34 (0,6%) | 33 (0,6%) | 27 (0,9%) | 21 (0,7%) |
| Salmeterola-FP/FP riska attiecība (95% TI) | 1,029(0,638-1,662)a |  | 1,285(0,726-2,272)b |  |
| Nāve | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ar astmu saistīta hospitalizācija | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotraheāla intubācija | 0 | 2 | 0 | 0 |

a Par vismaz līdzvērtīgu efekts tika atzīts tad, ja noteiktā relatīvā riska 95% TI augšējā vērtība bija mazāka par 2,0.

b Par vismaz līdzvērtīgu efekts tika atzīts tad, ja noteiktā relatīvā riska 95% TI augšējā vērtība bija mazāka par 2,675.

Abos pētījumos tika novērots sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs, proti, laika līdz pirmajam astmas paasinājumam samazinājums, lietojot salmeterolu-FP salīdzinājumā ar FP, tomēr statistiskā ticamība tika sasniegta tikai pētījumā AUSTRI.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterols-FP(n = 5834) | Tikai FP(n = 5845) | Salmeterols-FP(n = 3107) | Tikai FP(n = 3101) |
| Pētāmo personu skaits, kam radās astmas paasinājums | 480 (8%) | 597 (10%) | 265 (9%) | 309 (10%) |
| Salmeterola-FP/FP riska attiecība (95% TI) | 0,787(0,698; 0,888) | 0,859(0,729; 1,012) |

**HOPS**

Simptomātiski HOPS pacienti, kuri uzrāda mazāk kā 10% reversibilitāti uz īslaicīgas iedarbības bēta-2-agonistiem

Vairāk kā 6 un 12 mēnešus ilgi placebo kontrolēti klīniskie pētījumi uzrādījuši, ka Seretide 50/500 mikrogramu lietošana ātri un ievērojami uzlabo plaušu funkcijas, ievērojami samazina elpas trūkumu un to atvieglojošo medikamentu lietošanu. 12 mēnešu periodā HOPS paasinājumu risks un nepieciešamība pēc papildus perorālo kortikosteroīdu kursiem ievērojami samazinājās. Bija arī ievērojama veselības stāvokļa uzlabošanās.

Seretide 50/500 mikrogrami bija efektīvi plaušu funkciju un veselības stāvokļa uzlabošanā un HOPS paasinājuma riska samazināšanā, gan pašreizējiem, gan kādreizējiem smēķētājiem.

Simptomātiski HOPS pacienti bez ierobežojumiem uz 10% reversibilitāti uz īslaicīgas iedarbības bēta-2-agonistiem

Vairāk nekā 6 mēnešus ilgi placebo kontrolēti klīniskie pētījumi uzrādījuši, ka gan Seretide 50/250, gan 50/500 mikrogrami ātri un ievērojami uzlabo plaušu funkcijas, ievērojami samazina elpas trūkumu un to atvieglojošo medikamentu lietošanu. Bija arī ievērojama veselības stāvokļa uzlabošanās.

TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) pētījums

TORCH bija 3 gadus ilgs pētījums, kas pacientiem ar HOPS novērtēja terapijas efektivitāti jebkura iemesla mirstības ziņā, lietojot SeretideDiskus 50/500 mikrogramus divreiz dienā, salmeterola Diskus 50 mikrogramus divreiz dienā, flutikazona propionāta Diskus 500 mikrogramus divreiz dienā vai placebo. HOPS pacienti, kam sākumstāvoklī (pirms bronhodilatora lietošanas) FEV1 bija <60% no paredzamās normas, tika nejaušināti iedalīti dubultaklai zāļu saņemšanai. Pētījuma laikā pacientiem bija atļauta parastā HOPS terapija, izņemot citus inhalējamos kortikosteroīdus, ilgstošas darbības bronhodilatatorus un ilgstoši lietotus sistēmiskos kortikosteroīdus. Visiem pacientiem neatkarīgi no pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas tika novērtēta 3 gadu dzīvildze. Primārais mērķa kritērijs bija jebkāda iemesla mirstības mazināšanās 3 gadu laikā, lietojot Seretide salīdzinājumā ar placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo****N = 1524** | **Salmeterols 50****N = 1521** | **Flutikazona propionāts 500****N = 1534** | **Seretide 50/500****N = 1533** |
| Mirstība jebkura iemesla dēļ pēc 3 gadiem |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Riska attiecība pret placebo (TI)p vērtība | N/A | 0,879(0,73; 1,06)0,180 | 1,060(0,89; 1,27)0,525 | 0,825(0,68; 1,00)0,0521 |
| Riska attiecība Seretide 50/500 pret abām sastāvdaļām (TI)p vērtība | N/A | 0,932(0,77; 1,13)0,481 | 0,774(0,64; 0,93)0,007 | N/A |

*1. nenozīmīga P vērtība pēc pielāgošanas 2 primārās efektivitātes salīdzinājuma starpposma analīzēm no log-rindas analīzes atbilstoši smēķēšanas stāvoklim*

Salīdzinot ar placebo grupu, pacientiem, kuri terapijā lietoja Seretide, 3 gadu laikā tika novērota dzīvildzes pieauguma tendence, tomēr tā nesasniedza statistiski nozīmīgu vērtību p≤0,05.

Pacientu daļa, kas nomira 3 gadu laikā ar HOPS saistītu iemeslu dēļ, bija 6,0% placebo grupā, 6,1% salmeterola, 6,9% flutikazona propionāta un 4,7% Seretidegrupā.

Seretide lietošana, salīdzinot ar salmeterolu, flutikazona propionātu un placebo lietošanu, būtiski mazināja vidēji smagu un smagu paasinājumu vidējo skaitu gada laikā (vidējais biežums Seretide grupā bija 0,85, salīdzinot ar 0,97 salmeterola grupā, 0,93 flutikazona propionāta grupā un 1,13 placebo grupā). Tas nozīmē vidēji smagu un smagu paasinājumu biežuma mazināšanos par 25% (95% TI: 19 - 31%; p<0,001), salīdzinot ar placebo, par 12%, salīdzinot ar salmeterolu (95% TI: 5 - 19%, p=0,002) un par 9%, salīdzinot ar flutikazona propionātu (95% TI: 1 - 16%, p=0,024).

Salmeterols un flutikazona propionāts nozīmīgi mazināja paasināšanās sastopamību, salīdzinot ar placebo, par attiecīgi 15% (95% TI: 7 - 22%; p<0,001) un 18% (95% TI: 11 - 24%; p<0,001).

Ar veselību saistītas dzīves kvalitātes mērījums, izmantojot Sv. Džordža Elpošanas Vērtējuma Anketu (*St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ*)), uzlabojās pēc visiem aktīviem terapijas veidiem, salīdzinot ar placebo. Vidējā uzlabošanās 3 gadu laikā ar Seretide, salīdzinot ar placebo, bija -3,1 vienības (95% TI: -4,1 līdz -2,1; p<0,001), salīdzinot ar salmeterolu, bija -2,2 vienības (p<0,001), un salīdzinot ar flutikazona propionātu, bija -1,2 vienības (p=0,017). Par klīniski nozīmīgu tiek uzskatīta samazināšanās par 4 vienībām.

Aprēķinātā pneimonijas iespēja 3 gadu laikā, kas ziņota kā blakusparādība, bija 12,3% placebo grupā, 13,3% salmeterola, 18,3% flutikazona propionāta un 19,6% Seretide grupā (riska attiecība Seretide pret placebo: 1,64, 95% TI: 1,33 - 2,01, p<0,001). Pneimonijas izraisītu nāves gadījumu skaits nepalielinājās; nāves gadījumi terapijas laikā, par kuru primāro iemeslu uzskatīja pneimoniju, bija 7 placebo grupā, 9 salmeterola, 13 flutikazona propionāta un 8 Seretide grupā. Iespējamu kaulu lūzumu ziņā nebija nozīmīgas atšķirības (5,1% placebo, 5,1% salmeterola, 5,4% flutikazona propionāta un 6,3% Seretide grupā; riska attiecība Seretide pret placebo: 1,22, 95% TI: 0,87 - 1,72, p=0,248).

6 un 12 mēnešus ilgos placebo kontrolētos pētījumos ir pierādīts, ka Seretide50/500 mikrogramu devas regulāra lietošana uzlabo plaušu funkciju, samazina elpas trūkumu un glābšanas zāļu lietošanu.

Pediatriskā populācija

SAM101667 pētījumā 158 bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem ar simptomātisku astmu salmeterola/flutikazona propionāta kombinācija attiecībā uz simptomu kontroli un plaušu funkciju bija tikpat efektīva kā dubulta flutikazona propionāta deva. Šis pētījums nebija plānots, lai novērtētu ietekmi uz paasinājumiem.

Pētījumā, kurā bija randomizēti 4 – 11 gadus veci bērni [n = 428], salmeterola/flutikazona propionāta Diskus (50/100 mikrogrami, pa vienai inhalācijai divreiz dienā) salīdzināja ar salmeterola/flutikazona propionāta MDI (25/50 mikrogrami, pa divām inhalācijām divreiz dienā) 12 nedēļu ārstēšanas periodā.  Vidējās rīta maksimālās izelpas plūsmas koriģētās vidējās izmaiņas no 1. līdz 12. nedēļai bija 37,7 l/min Diskus grupā un 38,6 l/min MDI grupā, salīdzinot ar sākumstāvokli. Abās grupās konstatēja arī uzlabošanos glābējinhalatora lietošanas un bezsimptomu dienu un nakšu ziņā.

Pediatriskiem japāņu pacientiem (6 mēnešus līdz 4 gadus veciem) ar bērnu bronhiālo astmu veikts astoņas nedēļas ilgs dubultmaskēts daudzcentru pētījums, lai novērtētu salmeterola-FP dozēta inhalatora (25/50 mikrogrami, 1 vai 2 inhalācijas divreiz dienā) drošumu un efektivitāti, salīdzinot ar FP (50 mikrogrami, 1 vai 2 inhalācijas divreiz dienā) monoterapiju. Salmeterola-FP dozēta inhalatora (25/50 mikrogrami, 1 vai 2 inhalācijas divreiz dienā) drošums ilgstošā terapijā vērtēts 16 nedēļas ilgā nemaskētā ārstēšanas pagarinājuma periodā. Pētījumu pabeidza attiecīgi deviņdesmit viens procents (136 no 150) un astoņdesmit astoņi procenti (132 no 150) randomizēto pacientu, kas tika ārstēti ar salmeterolu-FP un FP monoterapiju. Pētījumā neizdevās sasniegt primāro efektivitāti raksturojošo rezultātu – sākotnējā kopējā astmas simptomu novērtējuma pārmaiņas (dubultmaskēts periods). Netika novērots statistiski nozīmīgs salmeterola-FP pārākums salīdzinājumā ar FP (95 % TI [–2,47; 0,54], p = 0,206). Netika atzīmētas klīniski nozīmīgas salmeterola-FP un FP monoterapijas drošuma īpašību atšķirības (8 nedēļas ilgs dubultmaskēts periods); turklāt salmeterola-FP nemaskētas lietošanas 16 nedēļu periodā netika atklāti jauni drošuma signāli. Pacientu nāves gadījumu nebija. 4 gadus veciem vai jaunākiem bērniem precīza astmas diagnoze ir grūti nosakāma, tādēļ ir grūti iegūt pārliecinošus datus. Salmeterols-FP nav reģistrēts lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam.

*Flutikazona propionātu saturošas zāles astmas ārstēšanai grūtniecības laikā*

Retrospektīvs epidemioloģisks kohortas novērojuma pētījums, izmantojot Lielbritānijā veiktus elektroniskus slimības vēstures pierakstus, tika īstenots, lai vērtētu būtisku iedzimtu kroplību (BIK) risku pēc tikai FP un salmeterola-FP lietošanas pirmajā trimestrī, salīdzinot ar FP nesaturošu IKS. Šajā pētījumā nenotika salīdzināšana ar placebo.

Astmas kohortā ar datiem par 5362 grūtniecībām, kad pirmā trimestra laikā lietoti IKS, identificēts 131 BIK gadījums; 1612 gadījumos (30%) bija lietots FP vai salmeterols-FP, un tika identificēti 42 diagnosticētu BIK gadījumi. Koriģētā BIK diagnosticēšanas izredžu attiecība gada laikā FP lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar IKS lietojušām sievietēm, kuras nebija saņēmušas FP, bija 1,1 (95% TI: 0,5–2,3) vidēji smagas astmas gadījumā un 1,2 (95% TI: 0,7–2,0) sievietēm ar nopietnu līdz smagu astmu. Netika novērotas BIK riska atšķirības atkarībā no tā, vai pirmā trimestra laikā bija lietots tikai FP vai salmeterols-FP. Absolūtais BIK risks, dalot pacientes apakšgrupās pēc astmas smaguma, bija no 2,0 līdz 2,9 uz 100 grūtniecībām, kuru laikā bija lietots FP, kas atbilst rezultātiem pētījumā par 15 840 grūtniecībām, kuru laikā nebija lietotas astmas zāles, par ko atrodami dati Vispārējās prakses zinātniskajā datubāzē (2,8 BIK gadījumi uz 100 grūtniecībām).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem nav iegūti dati par to, vai salmeterola un flutikazona propionāta vienlaicīga lietošana inhalācijās ietekmē katra atsevišķa komponenta farmakokinētiku.

Tādēļ attiecībā uz farmakokinētiskajām īpašībām, katru medikamentu var apskatīt atsevišķi.

Placebo kontrolētā, krustotā zāļu mijiedarbības pētījumā ar 15 dalībniekiem, lietojot salmeterolu (50 µg inhalācija divas reizes dienā) un CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu (400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) 7 dienas, novēroja būtisku salmeterola koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (Cmax - 1,4 reizes un AUC - 15 reizes). Atkārtota lietošana salmeterola uzkrāšanos nepalielināja. Trīs pētījuma dalībniekiem salmeterola un ketokonazola vienlaicīgu lietošanu nācās pārtraukt, jo pagarinājās QT intervāls vai radās sirdsklauves un sinusa tahikardija. Pārējiem 12 pētījuma dalībniekiem salmeterola un ketokonazola vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz sirds ritmu, kālija līmeni asinīs vai QT intervāla garumu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**Salmeterols**

Salmeterols iedarbojas lokāli plaušās, tādēļ līmenis plazmā nav terapeitiskās iedarbības rādītājs. Turklāt ir pieejami tikai ierobežoti dati par salmeterola farmakokinētiku, jo sakarā ar zemo koncentrāciju plazmā pie terapeitiskām (apmēram 200 pg/ml vai pat mazāk) devām, ko sasniedz pēc inhalēšanas, ir grūti noteikt šo zāļu līmeni plazmā. Pēc regulāras salmeterola ksinafoāta lietošanas iespējams sistēmiskajā cirkulācijā noteikt hidroksinaftolskābi, kuras plato koncentrācijas sasniedz 100 ng/ml. Šīs koncentrācijas ir apmēram 1000 reižu zemāka par tām, kas tika novērotas toksicitātes pētījumos. Pēc ilgstošas (vairāk par 12 mēnešiem) regulāras zāļu lietošanas pacientiem ar elpceļu obstrukciju netika novērota nekāda kaitīga iedarbība.

*In vitro* pētījums parādīja, ka ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) palīdzību notiek plaša salmeterola pārveidošanās par -hidroksisalmeterolu (alifātiskā oksidācija). Atkārtotu devu pētījums ar salmeterolu un eritromicīnu veseliem brīvprātīgajiem, neparādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas farmakodinamiskajā darbībā, lietojot 500 mg eritromicīna 3 reizes dienā. Tomēr salmeterola un ketokonazola mijiedarbības pētījumā novēroja būtisku salmeterola koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**Flutikazona propionāts**

Vienas flutikazona propionāta ieelpotas devas absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir 5 līdz 11 % nominālās devas, atkarībā no inhalācijai izmantotās ierīces. Absolūtā biopieejamība katrai no pieejamajām inhalācijas ierīcēm ir aprēķināta, izmantojot pētījumu iekšējos un salīdzinošos farmakokinētikas datus, ievadot zāles inhalāciju ceļā un intravenozi. Veseliem pieaugušajiem flutikazona propionāta absolūtā biopieejamība ir aprēķināta flutikazona propionāta Diskus (7,8%), flutikazona propionāta Diskhaler (9,0%), flutikazona propionāta inhalatoram (10,9%), salmeterola - flutikazona propionāta inhalatoram (5,3%) un salmeterola - flutikazona propionāta Diskus (5,5%). Pacientiem ar astmu vai HOPS novēroja mazāku inhalējamā flutikazona propionāta sistēmiskās iedarbības pakāpi.

Sistēmiskā uzsūkšanās notiek galvenokārt no plaušām, sākotnēji tā ir strauja, tad palēninās. Daļa inhalētās devas var tikt norīta, bet, sakarā ar zemo šķīdību ūdenī un pre-sistēmisko metabolizēšanos, minimāli ietekmē sistēmisko ekspozīciju, kā rezultātā perorālā biopieejamība ir mazāka par 1%. Pastāv lineāra sakarība starp inhalējamās devas lielumu un sistēmisko koncentrāciju.

Flutikazona propionāta koncentrāciju organismā nosaka augsts plazmas klīrenss (1150 ml/min), liels plato fāzes izkliedes tilpums (apmēram 300 l) un terminālais pusperiods apmēram 8 stundas.

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir vidēji augsta (91%).

Flutikazona propionāts tiek ļoti strauji izvadīts no sistēmiskās cirkulācijas, galvenokārt ar citohromu sistēmas P450 enzīma CYP3A4 palīdzību.

Flutikazona propionāta renālais klīrenss ir nenozīmīgs (<0,2%), metabolīta klīrenss ir apmēram 5%. Ir jāievēro īpaša piesardzība, vienlaicīgi lietojot zināmos CYP1A4 inhibitorus, jo pastāv palielinātas flutikazona propionāta sistēmiskās koncentrācijas iespēja.

**Salmeterols/flutikazona propionāts**

Veicot farmakokinētisko analīzi populācijā, izmantojot datus par astmas pacientiem (deviņi klīniskie pētījumi par flutikazona propionātu un pieci pētījumi par salmeterolu), ieguva sekojošus rezultātus:

* Lietojot salmeterolu/ flutikazona propionātu (50/100 mikrogrami), novēro augstāku flutikazona ekspozīciju, nekā lietojot flutikazona propionātu (100 mikrogrami) vienu pašu pusaudžiem un pieaugušajiem (attiecība 1.52 [90% TI: 1.08, 2.13]) un bērniem (attiecība 1.20 [90% TI: 1.06, 1.37]).
* Lietojot salmeterolu/ flutikazona propionātu (50/100 mikrogrami), bērniem novēro augstāku flutikazona propionāta ekspozīciju nekā pusaudžiem un pieaugušajiem (attiecība 1.63 [90% TI; 1.35, 1.96]).
* Šo iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma, tomēr līdz 12 nedēļām ilgos klīniskajos pētījumos, kur salīdzināja salmeterolu/ flutikazona propionātu (50/100 mikrogrami) un flutikazona propionātu (100 mikrogrami), netika novērotas hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass funkcijas atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem, un bērniem.
* Lietojot salmeterolu/ flutikazona propionātu augstākās devās (50/500 mikrogrami), novēroja tādu pašu flutikazona ekspozīciju, kā lietojot flutikazona propionātu vienu pašu ekvivalentā devā.
* Lietojot salmeterolu/ flutikazona propionātu (50/100 mikrogrami), bērniem novēro augstāku salmeterola ekspozīciju nekā pusaudžiem un pieaugušajiem (attiecība 1.23 [90% TI: 1.10, 1.38]).
* Šo iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma, tomēr līdz 12 nedēļām ilgos klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības starp pusaudžiem un pieaugušajiem, un bērniem ziņojumu biežumā par sirds un asinsvadu sistēmas traucējumiem vai trīci.

Pediatriskā populācija

Efektu, kādu radīja 21 dienu ilga ārstēšana ar Seretide inhalatoru 25/50 mikrogrami (2 inhalācijas divreiz dienā ar krājtelpu vai bez tās) vai Seretide Diskus 50/100 mikrogrami (1 inhalācija divreiz dienā) novērtēja 31 bērnam ar viegli izteiktu astmu vecumā no 4 līdz 11 gadiem. Flutikazona propionāta sistēmiskās iedarbības līmenis, lietojot Seretide inhalatoru ar krājtelpu (107 pg h/ml [95% TI: 45,7, 252,2]) un Seretide Diskus (138 pg h/ml [95% TI: 69,3, 273,2]), bija līdzīgs, bet ar Seretide inhalatoru — zemāks (24 pg h/ml [95% TI: 9,6, 60,2]). Salmeterola sistēmiskās iedarbības līmenis ar Seretide inhalatoru, Seretide inhalatoru ar krājtelpu un Seretide Diskus bija līdzīgs (attiecīgi 126 pg h/ml [95% TI: 70, 225], 103 pg h/ml [95% TI: 54, 200] un 110 pg h/ml [95% TI: 55, 219]).

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Salmeterols un flutikazona propionāts ir plaši pētīts dzīvnieku toksicitātes testos. Ievērojama toksiskā iedarbība parādās tikai pie koncentrācijām, kas ievērojami pārsniedz cilvēkam ieteiktās, tās atbilst spēcīgu β2-agonistu un glikokortikosteroīdu izraisītajiem efektiem.

Vienlaicīga salmeterola un flutikazona propionāta lietošana lielās devās izraisīja zināmu kardiovaskulāro mijiedarbību. Žurkām pārejoši tika izraisīts viegls atriālais miokardīts un fokālais koronārais arterīts, kas izzuda pēc regulāras lietošanas. Suņiem, lietojot abas zāles reizē, sirdsdarbības ātruma palielināšanās bija lielāka, nekā tad, kad lietoja tika salmeterolu. Pētījumos ar cilvēkiem netika atklāti nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz sirdi.

Izņemot dažas nelielas pārejošas balsenes izmaiņas, visus citus efektus, ko novēroja pēc vienlaicīgas salmeterola un flutikazona lietošanas, varēja izskaidrot ar jau zināmām kortikosteroīdu lietošanas sekām (svara zudums, aizkrūts dziedzera un virsnieru atrofija, limfātiskās sistēmas izsīkums), un tie parasti bija atgriezeniski.

Reproduktīvos efektus pēc vienlaicīgas salmeterola un flutikazona lietošanas varēja izskaidrot ar augšanas palēnināšanos, ko izraisa lielas flutikazona devas. Tika novērots samazināts augļa svars, biežāka grūtniecības pārtraukšanās pēcimplantācijas fāzē, palielināta dažādu skeleta variantu sastopamība, kas saistīta ar vispārēju osifikācijas aizkavēšanos. Žurkām divi varianti (umbilikālās artērijas transpozīcija un pakauša kaula nepilnīga osifikācija) biežāk radās, lietojot augstāko kombinācijas devu. Tomēr abi varianti žurkām bija sastopami arī kā spontānas fona atrades, un tie neradīja sekas turpmākajā dzīvē.

Virknē mikrobioloģisko vai zīdītājiem veikto genotoksicitātes testu nav konstatēta genotoksicitāte ne salmeterolam, ne flutikazona propionātam. Nav veikti genotoksicitātes pētījumi šo zāļu kombinācijai, bet nav pamata domāt, ka kombinācija varētu būt genotoksiska.

Ilgtermiņa pētījumi ar salmeterolu inducēja visai zāļu klasei raksturīgus labdabīgus gludās muskulatūras audzējus dzemdē pelēm un mezovārijā žurkām. Zinātniskā literatūra un iekšējie farmakoloģiskie pētījumi sniedz labus pierādījumus, ka šie efekti ir sugu specifiski un nav klīniski nozīmīgi. Flutikazona propionāts, lietojot pelēm un žurkām, nav uzrādījis karcinogēnu potenciālu. Flutikazons pelēm neietekmē dzemdes jutību pret salmeterola farmakoloģisko darbību. Ne salmeterola ksinafoātam, ne flutikazona propionātam nav konstatēta genotoksiska iedarbība.

Eksperimentos ar dzīvniekiem CFC nesaturošajai nesējgāzei HFA134a nav konstatēta toksiska iedarbība. Veicot eksperimentus, dažādu sugu dzīvnieki divus gadus ik dienas bija pakļauti HFA134a iedarbībai ļoti augstā koncentrācijā, ievērojami pārsniedzot to koncentrāciju, kuras iedarbībai varētu tikt pakļauts pacients.

**6. Farmaceitiskās īpaŠības**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

HFA 134a (norflurāns)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Iemutņa vāciņš stingri jāuzliek atpakaļ, lai tas noklikšķot atgrieztos savā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Baloniņa saturs iepildīts zem spiediena. Nepakļaut temperatūrai virs 50°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Neatdzesēt un nesasaldēt.

Tāpat kā vairumam zāļu, kas ir iepildītas baloniņos zem spiediena, arī šo zāļu terapeitiskais efekts var samazināties, ja baloniņš ir auksts.

Baloniņu nedrīkst pārdurt, salauzt vai dedzināt pat tad, kad tas ir acīmredzami tukšs.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Seretide inhalators satur salmeterola un flutikazona propionāta suspensiju hlorfluorogļūdeņražus nesaturošā nesējvielā HFA 134a. Suspensija iepildīta alumīnija baloniņā ar dozējošo vārstuli. Baloniņš ir ievietots plastmasas korpusā, kam izveidots miglotājiemutnis un vāciņš. Seretide inhalators ir pieejams trīs dažādās stipruma pakāpēs un viena lieluma iepakojumā, baloniņā ir 120 inhalācijas devas.

Baloniņam ir pievienots devu skaitītājs, kas parāda, cik zāļu devu vēl ir atlicis. Devu skaits ir redzams lodziņā, kas atrodas plastmasas korpusa aizmugurē.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pacientam ir jāizskaidro, kā pareizi lietot inhalatoru (sīkāka informācija sniegta tālāk, kā arī lietošanas instrukcijā, kas atrodas iepakojumā).

Inhalācijas laikā pacientam ieteicams sēdēt vai stāvēt.

**Inhalatora pārbaude:**

Kad inhalators tiek lietots pirmo reizi, uzmanīgi saspiest iemutņa vāciņu no sāniem un noņemt to. Labi sakratīt inhalatoru. Turēt inhalatoru starp īkšķi un pārējiem pirkstiem, īkšķi novietojot uz inhalatora pamatnes zem iemutņa. Lai pārliecinātos, vai inhalators darbojas, izsmidzināt devas gaisā, līdz devu skaitītājs rāda 120. Inhalators ir jāsakrata tieši pirms katras izsmidzināšanas. Ja inhalators nav lietots nedēļu vai ilgāk, noņemt iemutņa vāciņu, labi sakratīt inhalatoru un izsmidzināt gaisā divas devas. Ar katru izsmidzināšanas reizi devu skaits skaitītāja lodziņā samazināsies par vienu devu.

Inhalatoram nokrītot zemē, noteiktos apstākļos var iedarboties devu skaitītājs.

**Inhalatora lietošana:**

1. Uzmanīgi, saspiežot no sāniem, noņemt iemutnim vāciņu.
2. Apskatīt inhalatoru, kā arī iemutni, no iekšpuses un ārpuses, lai pārbaudītu, vai tajā nav brīvi kustīgu priekšmetu.
3. Labi sakratīt inhalatoru, lai nodrošinātu, ka visi brīvi kustīgie priekšmeti ir aizvākti un inhalatora saturs ir vienmērīgi sajaucies.
4. Turēt inhalatoru vertikāli starp īkšķi un pārējiem pirkstiem. Īkšķim ir jābūt uz inhalatora pamatnes, zem iemutņa.
5. Dziļi izelpot, pēc tam ielikt iemutni mutē starp zobiem un aptvert to ar lūpām, bet nesakost.
6. Sākot ieelpot caur muti, spēcīgi uzspiest inhalatora augšpusē, izsmidzinot Seretide, turpināt vienmērīgi un dziļi ieelpot.
7. Aizturot elpu, izņemt no mutes inhalatoru, noņemt pirkstu no inhalatora augšpuses. Turpināt aizturēt elpu tik ilgi, kamēr tas nerada grūtības.
8. Ja ir nepieciešams veikt vēl vienu inhalāciju, turēt inhalatoru vertikāli un pagaidīt aptuveni pusminūti, pēc tam atkārtot 3. līdz 7. punktā aprakstītās darbības.
9. Nekavējoties uzlikt atpakaļ iemutņa vāciņu pareizā stāvoklī. Kad vāciņš pareizi pielāgots, tas noklikšķot atgriezīsies savā vietā. Ja tas nenotiek, pagriezt vāciņu otrādi un mēģināt vēlreiz. Nelietot pārmērīgu spēku.

TAS IR SVARĪGI:

Nesasteigt 5., 6. un 7. punktā aprakstītās darbības. Pirms inhalācijas veikšanas ir jāsāk ieelpot, cik lēni vien iespējams. Vispirms jāpavingrinās lietot inhalatoru pie spoguļa. Ja virs inhalatora parādās “migliņa” vai arī tā nāk no mutes, tas nozīmē, ka atkal ir jāsāk no 2. punkta.

Kad skaitītājs rāda 020, ir jāapsver jauna inhalatora iegāde. Kad skaitītājs rāda 000, ir jāsāk lietot jaunais inhalators. Pat ja no iepriekšējās ierīces vēl ir iespējams izpūst zāles, iespējams, ka to daudzums ir nepietiekams, lai saņemtu pilnu devu.

Nedrīkst mēģināt izmainīt ciparus skaitītājā vai atvienot skaitītāju no metāla baloniņa. Skaitītājs ir pastāvīgi piestiprināts pie baloniņa, to nevar noņemt vai pārregulēt.

**Inhalatora tīrīšana:**

Inhalators ir jātīra vismaz reizi nedēļā.

1. Noņemt iemutņa vāciņu.

2. Neizņemt baloniņu ārā no plastmasas korpusa!

3. Ar sausu audumu vai salveti notīrīt iemutni no iekšpuses un ārpuses un noslaucīt plastmasas korpusu.

4. Novietot atpakaļ iemutņa vāciņu. Kad vāciņš pareizi pielāgots, tas noklikšķot atgriezīsies savā vietā. Ja tas nenotiek, pagriezt vāciņu otrādi un mēģināt vēlreiz. Nelietot pārmērīgu spēku.

METĀLA BALONIŅU NEDRĪKST LIKT ŪDENĪ.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Īrija

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

25 μg/50 μg: 01-0451

25 μg/125 μg: 01-0452

25 μg/250 μg: 01-0453

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2001. gada 19. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembris

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

03/2022