**ZĀĻU APRAKSTS**

**1.** **ZĀĻU NOSAUKUMS**

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

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

**2.** **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra deva (kas izplūst no vārsta) satur:

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

25 mikrogramus salmeterola (*salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā) un 125 mikrogramus flutikazona propionāta (*fluticasoni propionas*). Atbilstošā piegādātā deva (no inhalatora) satur 21 mikrogramu salmeterola (ksinafoāta veidā) un 110 mikrogramus flutikazona propionāta.

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

25 mikrogramus salmeterola (*salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā) un 250 mikrogramus flutikazona propionāta (*fluticasoni propionas*). Atbilstošā piegādātā deva (no inhalatora) satur 21 mikrogramu salmeterola (ksinafoāta veidā) un 220 mikrogramus flutikazona propionāta.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,73 mg alkohola (etilspirta) katrā inhalācijā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3.** **ZĀĻU FORMA**

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.

Baloniņš satur baltu līdz gandrīz baltu suspensiju.

Baloniņi ir ievietoti baltos plastmasas korpusos, tiem ir izsmidzināšanai paredzēta atvere un gaiši violetas (Serkep 25/125 mikrogrami/devā) vai tumši sarkanas (Serkep 25/250 mikrogrami/devā) krāsas vāciņi aizsardzībai pret putekļiem.

**4.** **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1.** **Terapeitiskās indikācijas**

Serkep ir indicēts astmas regulārai ārstēšanai, ja ir piemērota kombinētu zāļu (ilgstošas darbības β2 agonista un inhalējama glikokortikosteroīda) lietošana:

- pacientiem, kuru stāvoklis nav atbilstoši kontrolēts ar inhalējamiem glikokortikosteroīdiem un pēc vajadzības inhalējot īslaicīgas darbības β2 agonistu,

vai

- pacientiem, kuru stāvoklis jau ir atbilstoši kontrolēts, lietojot gan inhalējamu glikokortikosteroīdu, gan ilgstošas darbības β2 agonistu.

**4.2**. **Devas un lietošanas veids**

Serkep ir indicēts vienīgi 18 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem.

Serkep nav indicēts lietošanai 12 gadus veciem un jaunākiem bērniem vai 13 - 17 gadus veciem pusaudžiem.

Devas

Pacienti jāinformē, ka optimāla rezultāta sasniegšanai salmeterolu/flutikazona propionātu jālieto katru dienu, pat tad, ja nav simptomu.

Ārstam pacientu stāvoklis regulāri jāvērtē atkārtoti, lai viņu lietotais salmeterola/flutikazona propionāta stiprums aizvien būtu optimāls un tiktu mainīts vienīgi pēc medicīniskas konsultācijas. **Deva jātitrē līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu simptomu kontroli. Piezīme: ir pieejami tikai divi Serkep stiprumi; nav pieejamas zāles ar mazāku stiprumu, kas satur 25 mikrogramus salmeterola un 50 mikrogramus flutikazona propionāta. Šāds stiprums ir pieejams citām līdzīgām fiksētas devas kombinētām zālēm, kas satur šīs divas aktīvās vielas un pašlaik ir pieejamas tirgū.** Tādēļ, ja ir piemērota devas titrēšana līdz inhalējamā glikokortikosteroīda devai, kas ir mazāka par 125 mikrogramiem, jāveic zāļu maiņa uz citu salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombināciju, kas satur mazāku inhalējamā glikokortikosteroīda devu.

**Ja ilgstoša simptomu kontrole tiek nodrošināta ar šādas alternatīvas fiksētu devu kombinācijas mazāko stiprumu, lietojot to divreiz dienā, nākamais solis varētu ietvert tikai inhalējamā glikokortikosteroīda efektivitāti pārbaudi.** Alternatīvs risinājums pacientiem, kuriem nepieciešama ilgstošas darbības β2 agonista lietošana, nevis ārstēšana tikai ar inhalējamu glikokortikosteroīdu, varētu būt šo alternatīvo kombinēto zāļu mazākā stipruma lietošana vienreiz dienā, ja pēc ārsta ieskatiem ar to būtu pietiekami slimības kontroles nodrošināšanai. Ja zāles tiek lietotas vienreiz dienā un pacientam anamnēze ir simptomi naktī, deva jālieto vakarā, ja pacientam anamnēzē simptomi ir galvenokārt dienas laikā, deva jālieto no rīta.

Serkep nedrīkst lietot pacientiem ar vieglu astmu. Serkep lietošanu var apsvērt pacientiem ar vidēji smagu persistējošu astmu, bet vienīgi tad, ja simptomu kontroli nav iespējams nodrošināt ar mazāka stipruma zālēm, kas satur mazāku glikokortikosteroīda devu.

Pacientiem jālieto tāds salmeterola/flutikazona propionāta stiprums, kas satur slimības smaguma pakāpei atbilstošu flutikazona propionāta devu. Ja konkrētam pacientam ir nepieciešama deva, kas neatbilst ieteiktajai shēmai, jāparaksta atbilstošas β2 agonista un/vai glikokortikosteroīda devas.

Ieteicamās devas

*18 gadus veci un vecāki pieaugušie*

* Divas inhalācijas pa 25 mikrogramiem salmeterola un 125 mikrogramiem flutikazona propionāta divreiz dienā

vai

* Divas inhalācijas pa 25 mikrogramiem salmeterola un 250 mikrogramiem flutikazona propionāta divreiz dienā.

Īslaicīgu salmeterola/flutikazona propionāta izmēģināšanu var apsvērt kā sākotnēju balstterapiju pieaugušajiem ar vidēji smagu persistējošu astmu (ko definē kā pacientus, kuriem simptomi ir katru dienu, kuri katru dienu lieto “glābšanas zāles” un kuriem ir vidēji smagi līdz smagi gaisa plūsmas ierobežojumi), kuriem būtiski ir nodrošināt ātru astmas kontroli. Šajos gadījumos ieteicamā sākumdeva ir divas inhalācijas pa 25 mikrogramiem salmeterola un 50 mikrogramiem flutikazona propionāta divreiz dienā. **Piezīme: zāles Serkep nav pieejamas šīs kombinācijas mazākā stipruma veidā, kāds šobrīd ir pieejams tirgū un tādēļ sākotnējai balstterapijai pieaugušajiem ar vidēji smagu persistējošu astmu varētu būt jāparaksta alternatīva salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombinācija, kas satur mazāku inhalējamā glikokortikosteroīda devu.** Lai nodrošinātu astmas simptomu kontroli, inhalējamā glikokortikosteroīda deva var būt jāpalielina, bet tiklīdz kontrole ir panākta, ārstēšana jāpārskata un inhalējamā glikokortikosteroīda deva jāsamazina līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu simptomu kontroli. Jāapsver, vai pacientam terapija no kombinētām zālēm mazākā stipruma samazināma uz vienīgi inhalējamā glikokortikosteroīda lietošanu. Samazinot devu, ir svarīgi regulāri kontrolēt pacientu stāvokli.

Salīdzinot ar tikai inhalējama flutikazona propionāta lietošanu sākotnējai balstterapijai, kad nav izpildīts viens vai divi smaguma kritēriji, skaidrs ieguvums nav pierādīts. Kopumā lielākajai daļai pacientu pirmās izvēles terapija joprojām ir inhalējamie glikokortikosteroīdi. Serkep nav paredzēts vieglas astmas sākotnējai ārstēšanai. Pirms fiksētu devu kombinācijas lietošanas pacientiem ar smagu astmu ieteicams noteikt atbilstošu inhalējamā glikokortikosteroīda devu.

*Pediatriskā populācija*

Serkep drošums un efektivitāte, lietojot 12 gadus veciem un jaunākiem bērniem un 13 - 17 gadus veciem pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Serkep nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*AeroChamber Plus®* krājtelpas lietošana kopā ar Serkep ieteicama pacientiem, kuriem ir vai varētu būt grūtības saskaņot inhalāciju un ieelpu. **Kopā ar Serkep drīkst lietot vienīgi *AeroChamber Plus*® krājtelpu. Citas krājtelpas nedrīkst lietot kopā ar Serkep, un pacienti nedrīkst nomainīt vienu krājtelpu ar citu.**

Pacientiem jāsniedz norādījumi par inhalatora un krājtelpas pareizu lietošanu un kopšanu un šo darbību veikšana jāpārbauda, lai nodrošinātu inhalēto zāļu optimālu nokļūšanu plaušās. **Pacientiem jālieto ieteiktā krājtelpa, jo nomaiņa uz citu krājtelpu var izraisīt plaušās ievadītās devas izmaiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Kad pacientiem, kuri iepriekš lietoja alternatīvas zāles un krājtelpu, tās nomaina uz Serkep ar *AeroChamber Plus*® krājtelpu vai bez tās, vienmēr jāveic atkārtota devas titrēšana līdz mazākai efektīvai devai.

*Īpašas pacientu grupas*

Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par salmeterola/flutikazona propionāta lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

*Norādījumi par lietošanu*

Pacientiem jānorāda, kā pareizi jālieto inhalators (skatīt lietošanas instrukciju).

Inhalācijas laikā pacientam vēlams sēdēt vai stāvēt.

Inhalatoru paredzēts lietot vertikālā stāvoklī.

Inhalatora pārbaude:

Pirms inhalatora lietošanas pirmo reizi pacientiem jāpārbauda, vai tas darbojas. Pacientiem jānoņem iemutņa pārsegs, viegli saspiežot pārsegu no sāniem un turot inhalatoru ar pirkstiem un īkšķi, īkšķi novietojot uz pamatnes zem iemutņa. Lai pārliecinātos, vai inhalators darbojas, pacientam tas kārtīgi jāsakrata, iemutnis jāvērš prom no sevis un stingri jāpiespiež baloniņš, lai izsmidzinātu zāles gaisā. Šīs darbības jāatkārto vismaz trīs reizes, pirms katra izsmidzinājuma sakratot inhalatoru, līdz skaitītājā redzams skaitlis "120".

Ja inhalators nav lietots nedēļu vai ilgāk, vai arī inhalators kļūst ļoti auksts (tiek glabāts par 0ºC zemākā temperatūrā), iemutņa pārsegs ir jānoņem, pacientam inhalators kārtīgi jāsakrata un jāveic divi izsmidzinājumi gaisā.

Katru reizi, kad inhalators tiek darbināts, skaitītājā redzamais skaitlis samazinās par vienu devu.

Inhalatora lietošana:

1. Pacientiem jānoņem iemutņa pārsegs, viegli saspiežot pārsegu no sāniem.

2. Pacientiem jāpārbauda inhalatora iekšpuse un ārpuse, tai skaitā iemutnis, lai pārliecinātos, ka tur nav brīvu priekšmetu.

3. Pacientiem inhalators kārtīgi jāsakrata, lai nodrošinātu, ka visi brīvie priekšmeti ir izkratīti un inhalatora saturs ir vienmērīgi samaisīts.

4. Pacientiem inhalators jātur vertikāli ar pirkstiem un īkšķi, īkšķi novietojot uz pamatnes zem iemutņa.

5. Pacientiem jāveic maksimāli dziļa izelpa un tad jāieliek iemutnis mutē starp zobiem, aptverot to ar lūpām. Pacientiem jānorāda, ka iemutni nedrīkst sakost.

6. Tiklīdz sākta ieelpa caur muti, pacientiem stingri jāpiespiež inhalatora augšdaļa, lai izsmidzinātu zāles, un vienlaicīgi jāturpina vienmērīga un dziļa ieelpa.

7. Aizturot elpu, pacientiem jāizņem inhalators no mutes un jānoņem pirksti no inhalatora augšdaļas. Pacientiem jāaiztur elpa tik ilgi, kamēr tas nesagādā diskomfortu.

8. Lai veiktu otru inhalāciju, pacientiem inhalators jātur vertikāli un jānogaida aptuveni pus minūte, tad vēlreiz jāveic 3. - 7. solī aprakstītās darbības.

9. Pacientiem nekavējoties jāuzliek atpakaļ iemutņa pārsegs, stingri uzspiežot un fiksējot vāciņu vietā, Tas nav jādara ar pārmērīgu spēku, pārsegam jāfiksējas savā vietā ar klikšķi.

UZMANĪBU!

Pacienti nedrīkst sasteigt 5., 6. un 7. solī aprakstīto darbību izpildi. Svarīgi, lai pacienti sāktu ieelpu pēc iespējas lēnāk tieši pirms inhalatora lietošanas. Dažas pirmās reizes pacientiem jāpraktizējas spoguļa priekšā. Ja viņi redz, ka no inhalatora augšdaļas vai mutes sāniem izdalās "migliņa", viņiem jāsāk vēlreiz ar 3. solī aprakstītajām darbībām.

Lai mazinātu mutes dobuma un rīkles kandidozes un aizsmakuma risku, pacientiem jāizskalo mute ar ūdeni un ūdens jāizspļauj un/vai jāiztīra zobi pēc katras zāļu devas lietošanas.

Pacientiem jādomā par nākamā inhalatora sagādāšanu, kad skaitītājs rāda skaitli "20". Kad visas ieteiktās devas būs izlietotas, skaitītājs apstāsies, rādot "0". Nomainiet inhalatoru, kad skaitītājs rāda "0".

Pacienti nekādā gadījumā nedrīkst mēģināt mainīt skaitītāja rādītos ciparus vai atvienot skaitītāju no korpusa. Skaitītāju nav iespējams atiestatīt un tas ir pastāvīgi piestiprināts korpusa iekšpusei.

Tīrīšana (aprakstīta arī lietošanas instrukcijā):

Inhalators jātīra vismaz vienreiz nedēļā.

1. Noņemiet iemutņa pārsegu.

2. Neņemiet baloniņu ārā no plastmasas korpusa.

3. Noslaukiet iemutņa iekšpusi un ārpusi un plastmasas korpusu ar sausu drānu vai audumu.

4. Uzlieciet atpakaļ iemutņa pārsegu. Tas nav jādara ar pārmērīgu spēku, pārsegam jāfiksējas savā vietā ar klikšķi.

NEMAZGĀJIET UN NELIECIET ŪDENĪ NEVIENU INHALATORA DAĻU.

**4.3.** **Kontrindikācijas**

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

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

Salmeterolu/flutikazona propionātu nedrīkst lietot, lai ārstētu akūtus astmas simptomus, kuru gadījumā nepieciešams ātras un īslaicīgas darbības bronhodilatators. Pacientiem jānorāda, ka viņiem vienmēr ir jābūt pieejamam inhalatoram, ko lietot atvieglojuma nodrošināšanai akūtas astmas lēkmes gadījumā.

Pacientiem ārstēšanu ar salmeterolu/flutikazona propionātu nedrīkst sākt paasinājuma laikā vai tad, ja ir vērojama nozīmīga vai akūta astmas gaitas pasliktināšanās.

Ārstēšanas laikā ar salmeterolu/flutikazona propionātu var rasties nopietnas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības un paasinājumi. Pacientiem jālūdz turpināt ārstēšanu, bet vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja pēc Serkep lietošanas uzsākšanas astmas simptomi aizvien netiek kontrolēti vai pastiprinās.

Palielināta atvieglojošo zāļu (īslaicīgas darbības bronhodilatatoru) lietošana vai pavājināta atbildes reakcija pret atvieglojošām zālēm liecina par astmas kontroles pavājināšanos un šādi pacienti ir jāizmeklē ārstam.

Pēkšņa un progresējoša astmas kontroles pavājināšanās var būt bīstama dzīvībai, un pacientam ir jāveic steidzama medicīniska novērtēšana. Jāapsver glikokortikosteroīdu terapijas pastiprināšana.

Kad astmas simptomi tiek kontrolēti, var apsvērt pakāpenisku salmeterola/flutikazona propionāta devas samazināšanu. Samazinot devu, ir svarīgi regulāri kontrolēt pacientu stāvokli. Jālieto mazākā efektīvā salmeterola un flutikazona propionāta kombinācijas deva (kas var nozīmēt, ka zāles jānomaina uz citu salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombināciju, kas satur mazāku inhalējamā glikokortikosteroīda devu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paasinājuma riska dēļ ārstēšanu ar salmeterolu/flutikazona propionātu nedrīkst pārtraukt strauji. Jāveic terapijas lejupejoša titrēšana ārsta uzraudzībā.

Tāpat kā visas glikokortikosteroīdus saturošās inhalējamās zāles, salmeterolu/flutikazona propionātu piesardzīgi jālieto pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, kā arī sēnīšu, vīrusu vai cita veida elpceļu infekcijām. Ja nepieciešams, nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Retos gadījumos salmeterols/flutikazona propionāts var izraisīt sirds aritmijas, piemēram, supraventrikulāru tahikardiju, esktrasistoles un priekškambaru mirgošanu, kā arī nelielu pārejošu kālija līmeņa samazināšanos serumā, lietojot lielas terapeitiskas devas. Salmeterolu/flutikazona propionātu piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir smagi kardiovaskulāri vai sirds ritma traucējumi, kā arī pacientiem ar cukura diabētu, tireotoksikozi, nekoriģētu hipokaliēmiju vai pacientiem, kuriem ir nosliece uz zemu kālija līmeni serumā.

Ir bijuši ļoti reti ziņojumi par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tas jāņem vērā, parakstot zāles pacientiem, kuriem anamnēzē ir cukura diabēts.

Tāpat kā citu inhalējamu zāļu lietošanas gadījumā, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar pēkšņu sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālas bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatora lietošanu un tās ir nekavējoties jāārstē. Serkep lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jānovērtē pacienta stāvoklis un, ja nepieciešams, jāveic alternatīva terapija.

Ziņots par β2 agonistu terapijas izraisītajām farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvēm un galvassāpēm, bet tās parasti bija pārejošas un, regulāri lietojot zāles, mazinājās.

Sistēmiskas blakusparādības var rasties, inhalāciju veidā lietojot jebkuru glikokortikosteroīdu, īpaši lielās devās un ilgstoši. Šo reakciju iespējamība ir mazāka nekā iekšķīgas glikokortikosteroīdu lietošanas gadījumā. Iespējamā sistēmiskā iedarbība ir Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās, katarakta un glaukoma un retāk dažādas psiholoģiskas vai ar uzvedību saistītas izpausmes, tai skaitā psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem) (informāciju par inhalējamo glikokortikosteroīdu sistēmisko ietekmi bērniem un pusaudžiem skatīt turpmāk zem apakšvirsraksta "*Pediatriskā populācija*"). **Tādēļ ir svarīgi, lai pacients tiktu regulāri izmeklēts un inhalējamā glikokortikosteroīda deva tiktu samazināta līdz mazākajai devai, ar kādu tiek nodrošināta efektīva astmas kontrole.**

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.

Ilgstoša ārstēšana ar lielām inhalējamo glikokortikosteroīdu devām pacientiem var izraisīt virsnieru dziedzeru darbības nomākumu un akūtu virsnieru krīzi. Ļoti reti virsnieru nomākuma un akūtas virsnieru krīzes gadījumi ir aprakstīti, lietojot arī flutikazona propionāta devas robežās no 500 līdz 1000 mikrogramiem. Situācijas, kurās var rasties akūta virsnieru krīze, ir trauma, operācija, infekcija vai jebkāda strauja devas samazināšana. Raksturīgie simptomi parasti ir vāji un var ietvert anoreksiju, sāpes vēderā, ķermeņa masas samazināšanos, nogurumu, galvassāpes, sliktu dūšu, vemšanu, hipotensiju, apziņas traucējumus, hipoglikēmiju un krampjus. Stresa periodos vai plānveida operācijas laikā jāapsver papildu glikokortikosteroīdu sistēmiska lietošana.

Salmeterola un flutikazona propionāta sistēmiska uzsūkšanās notiek lielākoties caur plaušām. Tā kā krājtelpas lietošana kopā ar fiksētu devu inhalatoru var palielināt plaušās piegādāto zāļu daudzumu, jāņem vērā, ka tas var izraisīt sistēmisku nevēlamu blakusparādību riska palielināšanos. Vienreizējas devas farmakokinētikas dati liecina, ka, lietojot *AeroChamber Plus*® krājtelpu kopā ar salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombināciju, salmeterola un flutikazona propionāta sistēmiskā iedarbība var palielināties pat divas reizes, salīdzinot ar *Volumatic*® krājtelpas lietošanu.

Ieguvumam no inhalējamā flutikazona propionāta terapijas vajadzētu mazināt nepieciešamību pēc perorālo steroīdu lietošanas, bet pacientiem, kuriem terapiju nomaina no perorāliem steroīdiem, vēl ilgu laika posmu var saglabāties nepietiekamas virsnieru rezervju risks. Tādēļ šie pacienti jāārstē īpaši piesardzīgi un regulāri jāuzrauga virsnieru garozas darbība. Riskam var būt pakļauti arī pacienti, kuriem iepriekš ir bijusi nepieciešama neatliekama terapija ar lielām glikokortikosteroīdu devām. Par šo atlieku traucējumu iespējamību vienmēr jāatceras neatliekamās un plānveida situācijās, kas varētu radīt stresu, un šādos gadījumos jāapsver atbilstoša glikokortikosteroīdu terapija. Par virsnieru darbības traucējumu lielumu pirms plānveida procedūrām varētu būt nepieciešama speciālista konsultācija.

Ritonavīrs var būtiski paaugstināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Tādēļ jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pacientam attaisno glikokortikosteroīdu sistēmisku blakusparādību risku. Sistēmisku blakusparādību risks ir palielināts arī tad, ja flutikazona propionātu kombinē ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trīs gadu pētījumā pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri saņēma salmeterolu un flutikazona propionātu fiksētu devu kombinācijas veidā ar *Diskus®/Accuhaler®*, par dziļo elpceļu infekcijām (īpaši pneimoniju un bronhītu) tika ziņots biežāk nekā placebo lietošanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trīs gadu HOPS pētījumā gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar mazāku ķermeņa masas indeksu (<25 kg/m2) un pacientiem ar ļoti smagu slimību (FEV1<30% no paredzētās vērtības) bija lielāks pneimonijas risks neatkarīgi no ārstēšanas. Ārstiem jāatceras par iespējamu pneimonijas un dziļo elpceļu infekciju rašanās iespējamību pacientiem ar HOPS, jo šo infekciju un paasinājumu klīniskās pazīmes bieži ir vienādas. Ja pacientam ar smagu HOPS ir bijusi pneimonija, ārstēšana ar Serkep jāizvērtē atkārtoti. Serkep drošums un efektivitāte pacientiem ar HOPS nav pierādīta, tādēļ Serkep lietošana nav indicēta ar HOPS slimojošu pacientu ārstēšanai.

Vienlaicīga ketokonazola sistēmiska lietošana būtiski palielina salmeterola sistēmisko iedarbību. Tā rezultātā var palielināties sistēmisko reakciju (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamība. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar ketokonazolu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, izņemot gadījumus, kad ieguvumi attaisno iespējami palielināto salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērni un par 16 gadiem jaunāki pusaudži, kuri lieto lielas flutikazona propionāta devas (parasti Picture 11000 mikrogramu dienā), var būt pakļauti īpašam riskam. Var rasties sistēmiskas reakcijas, īpaši lietojot ilgstošam laikam parakstītas lielas devas. Iespējamās sistēmiskās reakcijas ir Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, akūta virsnieru krīze un augšanas aizture bērniem un pusaudžiem un retāk dažāda veida psiholoģiska vai ar uzvedības izmaiņām saistīta ietekme, tai skaitā psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija vai agresivitāte. Jāapsver bērna vai pusaudža nosūtīšana pie bērnu pulmonologa.

Ieteicams regulāri uzraudzīt ilgstošu ārstēšanu ar inhalējamu glikokortikosteroīdu saņemošo bērnu auguma garumu. **Inhalējamā glikokortikosteroīda deva jāsamazina līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu astmas kontroli. Piezīme: ir pieejami tikai divi Serkep stiprumi; nav pieejamas zāles ar mazāku stiprumu, kas satur 25 mikrogramus salmeterola un 50 mikrogramus flutikazona propionāta. Šāds stiprums tiktu parakstīts lietošanai bērniem. Turklāt Serkep drošums un efektivitāte, lietojot 12 gadus veciem un jaunākiem bērniem un 13 - 17 gadus veciem pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Šobrīd Serkep nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

Serkep satur alkoholu

Šīs zāles satur 0,73 mg alkohola (etilspirta) katrā inhalācijā, kas ir līdzvērtīgi 12 mg/ml. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

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

Bēta adrenoblokatori var pavājināt salmeterola iedarbību vai pretdarboties tai. Pacientiem, kuriem ir astma, jāizvairās gan no neselektīvo, gan selektīvo β blokatoru lietošanas, ja vien nav pārliecinošu iemeslu to lietošanai. Ārstēšana ar β2 agonistiem var izraisīt potenciāli nopietnu hipokaliēmiju. Īpaša piesardzība ieteicama akūtas smagas astmas gadījumā, jo šo ietekmi var pastiprināt vienlaicīga ārstēšana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskiem līdzekļiem.

Lietojot vienlaicīgi ar citiem β adrenerģiskiem līdzekļiem, iespējama savstarpēji papildinoša ietekme.

Flutikazona propionāts

Normālos apstākļos pēc lietošanas inhalāciju veidā flutikazona propionāta koncentrācija plazmā ir zema, jo notiek plašs pirmā loka metabolisms un augsts sistēmisks klīrenss zarnās un aknās, ko mediē citohroms P4503A4. Tādēļ klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ko būtu mediējis flutikazona propionāts, ir maz ticama.

Intranazāli lietota flutikazona propionāta mijiedarbības pētījumā veseliem indivīdiem pa 100 mg divreiz dienā lietots ritonavīrs (ļoti spēcīgs citohroma P450 3A4 inhibitors) paaugstināja flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā vairākus simtu reižu, izraisot izteikti pazeminātu kortizola koncentrāciju serumā. Informācijas par šādu mijiedarbību attiecībā uz inhalējamu flutikazona propionātu nav, tomēr ir paredzama izteikta flutikazona propionāta koncentrācijas plazmā paaugstināšanās. Ziņots par Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma gadījumiem. No šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver paaugstināto sistēmisko glikokortikoīdu blakusparādību risku.

Nelielā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem nedaudz vājākais CYP3A inhibitors ketokonazols pēc vienreizējas inhalācijas flutikazona propionāta kopējo iedarbību palielināja par 150%. Tā rezultātā kortizola līmenis plazmā pazeminājās vairāk nekā gadījumos, kad lietots tikai flutikazona propionāts. Paredzams, ka vienlaicīga ārstēšana ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu, kobicistatu saturošām zālēm, un vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, eritromicīnu, arī palielinās flutikazona propionāta sistēmisko iedarbību un sistēmisko blakusparādību risku. No zāļu kombinācijas būtu jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver potenciālu paaugstinātu sistēmisko kortikosteroīdu blakusparādību risku, un šādā gadījumā pacientiem ir jāuzrauga sistēmiskas kortikosteroīdu blakusparādības.

Salmeterols

*Spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

Ketokonazola (400 mg iekšķīgi vienreiz dienā) un salmeterola (50 mikrogrami inhalāciju veidā divreiz dienā) vienlaicīga lietošana 15 veseliem indivīdiem 7 dienu garumā izraisīja nozīmīgu salmeterola kopējās iedarbības plazmā palielināšanos (Cmax paaugstinājās 1,4 reizes, un AUC palielinājās 15 reizes). Tas var izraisīt citas salmeterola terapijas sistēmiskās iedarbības (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības pieaugumu, salīdzinot ar gadījumiem, kad lietots tikai salmeterols vai ketokonazols (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgu ietekmi uz asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu, glikozes līmeni asinīs un kālija līmeni asinīs nekonstatēja. Lietošana vienlaicīgi ar ketokonazolu neizraisīja salmeterola eliminācijas pusperioda palielināšanos vai salmeterola uzkrāšanās pieaugumu atkārtotas lietošanas gadījumā.

No vienlaicīgas ketokonazola lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver potenciāli palielināto salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību risku. Lietojot citus spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, itrakonazolu, telitromicīnu, ritonavīru), mijiedarbības risks varētu būt līdzīgs.

*Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

Eritromicīna (500 mg iekšķīgi trīs reizes dienā) un salmeterola (50 mikrogrami inhalāciju veidā divreiz dienā) vienlaicīga lietošana 15 veseliem indivīdiem 6 dienas izraisīja nelielu, bet statistiski nenozīmīgu salmeterola kopējās iedarbības palielināšanos (Cmax paaugstinājās 1,4 reizes, un AUC palielinājās 1,2 reizes). Lietošana vienlaicīgi ar eritromicīnu nebija saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

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

Grūtniecība

Liels datu apjoms par sievietēm grūtniecības laikā (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumi) neuzrāda ar salmeterolu un flutikazona propionātu saistītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumos ar dzīvniekiem pēc β2 adrenerģisko agonistu un glikokortikosteroīdu lietošanas pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Serkep lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Ārstējot grūtnieces, jālieto mazākā efektīvā flutikazona propionāta deva, kāda nepieciešama atbilstošas astmas kontroles nodrošināšanai.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai salmeterols un flutikazona propionāts/metabolīti izdalās mātes pienā.

Pētījumos pierādīts, ka salmeterols un flutikazona propionāts un tā metabolīti izdalās žurku mātīšu pienā.

Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar mātes pienu, nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Serkep jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par lietošanu cilvēkiem nav pieejami. Tomēr pētījumos ar dzīvniekiem salmeterola vai flutikazona propionāta ietekmi uz fertilitāti nekonstatēja.

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

Serkep neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8.** **Nevēlamās blakusparādības**

Tā kā Serkep satur salmeterolu un flutikazona propionātu, sagaidāmas tāda veida un smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības, kādas saistītas ar katru no šiem savienojumiem. Papildu nevēlamās blakusparādības pēc abu savienojumu vienlaicīgas lietošanas nav novērotas.

Nevēlamās blakusparādības, kas bijušas saistītas ar salmeterolu/flutikazona propionātu, ir norādītas turpmāk, uzskaitot atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz < 1/10), retāk (≥1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Informāciju par biežumu ieguva no klīniskā pētījuma datiem. Sastopamība placebo lietošanas gadījumā netika ņemta vērā.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Nevēlamā blakusparādība** | **Biežums** |
| Infekcijas un infestācijas | Mutes dobuma un rīkles kandidoze  Pneimonija  Bronhīts  Barības vada kandidoze | Bieži  Bieži1,3  Bieži1,3  Reti |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Paaugstinātas jutības reakcijas ar šādām izpausmēm:  ādas paaugstinātas jutības reakcijas;  angioedēma (galvenokārt sejas un mutes dobuma un rīkles tūska);  elpošanas sistēmas simptomi (dispnoja);  elpošanas sistēmas simptomi (bronhu spazmas);  anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktisks šoks. | Retāk  Reti  Retāk  Reti  Reti |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi | Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, samazināts kaulu minerālvielu blīvums | Reti4 |
| Vielmaiņas un uztures  traucējumi | Hipokaliēmija  Hiperglikēmija | Bieži3  Retāk4 |
| Psihiskie traucējumi | Trauksme  Miega traucējumi  Uzvedības izmaiņas, tai skaitā psihomotora hiperaktivitāte un aizkaitināmība (galvenokārt bērniem)  Depresija, agresivitāte (galvenokārt bērniem) | Retāk  Retāk  Reti  Nav zināms |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes  Trīce | Ļoti bieži1  Retāk |
| Acu bojājumi | Katarakta  Glaukoma  Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu) | Retāk  Reti4  Nav zināms |
| Sirds funkcijas traucējumi | Sirdsklauves  Tahikardija  Sirds ritma traucējumi (tai skaitā supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistoles)  Priekškambaru mirgošana  Stenokardija | Retāk  Retāk  Reti  Retāk  Retāk |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Nazofaringīts  Rīkles kairinājums  Aizsmakums/disfonija  Sinusīts  Paradoksālas bronhu spazmas | Ļoti bieži2,3  Bieži  Bieži  Bieži1,3  Reti4 |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Asinsizplūdumi | Bieži1,3 |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Muskuļu krampji  Traumatiski lūzumi  Artralģija  Mialģija | Bieži  Bieži1,3  Bieži  Bieži |

1. Ziņots bieži placebo grupā.

2. Ziņots ļoti bieži placebo grupā.

3. Ziņots 3 gadu laikā HOPS pētījumā

4. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ziņots par β2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvēm un galvassāpēm, bet tās parasti ir pārejošas un, regulāri lietojot terapiju, mazinās.

Tāpat kā citu inhalējamu zāļu lietošanas gadījumā, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar pēkšņu sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālas bronhu spazmas reaģē pret ātras darbības bronhodilatatora lietošanu un tās ir nekavējoties jāārstē. Serkep lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jānovērtē pacienta stāvoklis un, ja nepieciešams, jāveic alternatīva terapija.

Tā kā zāles satur flutikazona propionātu, dažiem pacientiem var rasties aizsmakums un mutes dobuma un rīkles kandidoze (piena sēnīte) un reti barības vada kandidoze. Gan aizsmakumu, gan mutes dobuma un rīkles kandidozes sastopamību var mazināt, izskalojot muti ar ūdeni un/vai iztīrot zobus pēc zāļu lietošanas. Simptomātisku mutes dobuma un rīkles kandidozi var ārstēt ar lokālu pretsēnīšu terapiju, vienlaicīgi turpinot Serkep lietošanu.

Pediatriskā populācija

Iespējamā sistēmiskā ietekme ietver Kušinga sindromu, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākumu un augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bērniem var rasties arī trauksme, miega traucējumi un uzvedības izmaiņas, tai skaitā hiperaktivitāte un aizkaitināmība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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.

**4.9.** **Pārdozēšana**

Klīnisko pētījumu dati par salmeterola/flutikazona propionāta pārdozēšanu nav pieejami, tomēr tālāk sniegti dati par abu zāļu pārdozēšanu.

Salmeterols

Salmeterola pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir reibonis, sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās, trīce, galvassāpes un tahikardija. Ja Serkep terapija ir bijusi jāpārtrauc šo zāļu sastāvā esoša β agonista pārdozēšanas dēļ, jāapsver atbilstošas steroīdu aizstājterapijas nodrošināšana. Var rasties arī hipokaliēmija un tādēļ jākontrolē kālija līmenis serumā. Jāapsver kālija aizstājterapijas nepieciešamība.

Flutikazona propionāts

**Akūta pārdozēšana.** Par ieteiktām devām lielāku flutikazona propionāta devu akūta inhalēšana var izraisīt virsnieru darbības īslaicīgu nomākumu. Šādā gadījumā neatliekama rīcība nav nepieciešama, jo virsnieru darbība dažu dienu laikā atjaunojas, ko apliecina kortizola līmeņa plazmā mērījumi.

**Inhalējamā flutikazona propionāta hroniska pārdozēšana.** Jākontrolē virsnieru rezerves un var būt nepieciešama ārstēšana ar sistēmiski lietotu glikokortikosteroīdu. Kad stāvoklis stabilizējies, ārstēšana jāturpina ar inhalējamu glikokortikosteroīdu ieteiktajā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gan akūtas, gan hroniskas flutikazona propionāta pārdozēšanas gadījumā Serkep terapija jāturpina ar simptomu kontroles nodrošināšanai piemērotu devu.

**5. FARMAKOLOĢISKAS ĪPAŠĪBAS**

**5.1.** **Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai: adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar kortikosteroīdiem vai citām zālēm, izņemot antiholīnerģiskos līdzekļus.

ATĶ kods: R03AK06

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Serkep satur salmeterolu un flutikazona propionātu, kam ir dažādi darbības mehānismi. Abu zāļu atbilstošie darbības mehānismi ir aprakstīti turpmāk.

*Salmeterols*

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

Salmeterols nodrošina ilgstošāku bronhodilatāciju (kas ilgst vismaz 12 stundas), nekā citi tradicionālie īslaicīgas darbības β2 agonisti, lietojot ieteiktās devas.

*Flutikazona propionāts*

Lietojot inhalācijas veidā ieteiktajās devās, flutikazona propionātam piemīt glikoglikokortikoīdiem raksturīga pretiekaisuma iedarbība plaušās, kā rezultātā samazinās astmas simptomi un paasinājumi, rodas mazāk nevēlamu blakusparādību nekā kortikosteroīdu sistēmiskas lietošanas gadījumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Salmeterola/flutikazona propionāta klīniskie pētījumi astmas gadījumā*

Divpadsmit mēnešu ilgā pētījumā (*Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL*) 3416 pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar persistējošu astmu salīdzināja salmeterola/flutikazona propionāta un atsevišķi lietota inhalējamā glikokortikosteroīda (flutikazona propionāta) drošumu un efektivitāti, lai noteiktu, vai astmas ārstēšanas mērķi ir sasniedzami. Ārstēšanu pakāpeniski pastiprināja ik pēc 12 nedēļām, līdz tika sasniegta \*\**pilnīga kontrole* vai pētījuma zāļu lielākā deva. GOAL pētījumā pierādīts, ka ar salmeterolu/flutikazona propionātu ārstēto pacientu vidū astmas kontroli sasniedza vairāk pacientu nekā tikai ar IKS ārstēto pacientu vidū, un šī kontrole tika nodrošināta, lietojot mazāku glikokortikosteroīdu devu.

\*Stāvokli "*labi kontrolēta*" astma, lietojot salmeterolu/flutikazona propionātu, sasniedza ātrāk, nekā lietojot tikai IKS. Ārstēšanas ilgums 50% pētāmo personu līdz pirmās individuālās *labi kontrolētas* nedēļas sasniegšanai bija 16 dienas salmeterola/flutikazona propionāta lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar 37 dienām IKS grupā. Ar steroīdiem iepriekš neārstētiem astmas slimniekiem laiks līdz individuālai *labi kontrolētai* nedēļai bija 16 dienas salmeterola/flutikazona propionāta lietošanas gadījumā, salīdzinot ar 23 dienām pēc ārstēšanas ar IKS.

Pētījuma kopējie rezultāti bija šādi:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pacienti (%), kuriem sasniegta \*laba astmas kontrole (LK) un \*\*pilnīga astmas kontrole (PK) 12 mēnešu laikā** | | | | |
| **Ārstēšana pirms pētījuma** | **Salmeterols/FP** | | **FP** | |
| **LK** | **PK** | **LK** | **PK** |
| **IKS nav lietoti** (tikai ĪDBA) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| **Maza IKS deva** (Picture 2500 mikrogramu BDP vai ekvivalenta dienā) | 75% | 44% | 60% | 28% |
| **Vidēja IKS deva** (> 500 - 1000 mikrogramu BDP vai ekvivalenta dienā) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| **Visu 3 ārstēšanas līmeņu apvienotie rezultāti** | 71% | 41% | 59% | 28% |

\*Labi kontrolēta astma; 2 vai mazāk dienas, kad simptomu vērtējums pārsniedz 1 (simptomu vērtējums 1

ir definēts kā "simptomi vienu neilgu brīdi dienas laikā"), ĪDBA lietošana 2 dienas vai mazāk un 4 vai mazāk reizes nedēļā, maksimālā izelpas plūsma no rīta 80% vai vairāk no paredzētās vērtības, nav mošanās naktī, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kuru dēļ būtu jāmaina terapija.

\*\*Pilnīga astmas kontrole; simptomu nav, ĪDBA netiek lietoti, maksimālā izelpas plūsma no rīta 80% vai vairāk no paredzētās vērtības, nav mošanās naktī, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kuru dēļ būtu jāmaina terapija.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka salmeterola/flutikazona propionāta 50/100 mikrogramu lietošanu divreiz dienā var uzskatīt par sākotnēju balstterapiju pacientiem ar vidēji smagu persistējošu astmu, kuriem nepieciešama ātra astmas kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu pētījumā 318 pacientiem ar persistējošu astmu Picture 318 gadu vecumā vērtēja divu salmeterola/flutikazona propionāta inhalāciju lietošanas divreiz dienā divas nedēļas (divkāršas devas) drošumu un panesamību. Pētījums liecināja, ka katra stipruma salmeterola/flutikazona propionāta inhalāciju divkāršošana līdz 14 dienām izraisīja nelielu ar β agonistu saistīto nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos (trīce 1 pacientam [1%] salīdzinājumā ar 0, sirdsklauves 6 pacientiem [3%] salīdzinājumā ar 1 [<1%], muskuļu krampji 6 pacientiem [3%] salīdzinājumā ar 1 [<1%]), ar inhalējamo glikokortikosteroīdu saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība bija līdzīga kā lietojot vienu inhalāciju divreiz dienā (piemēram, mutes dobuma kandidoze 6 pacientiem [6%] salīdzinājumā ar 16 [8%], aizsmakums 2 pacientiem [2%] salīdzinājumā ar 4 [2%]). Nelielais ar β agonistu saistītais nevēlamo blakusparādību pieaugums jāņem vērā, ja ārsts pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešama papildu īslaicīga (līdz 14 dienām) inhalējamā glikokortikosteroīda lietošana apsver salmeterola/flutikazona propionāta devas divkāršošanu.

Astma

*Salmeterola daudzcentru astmas izpētes pētījums (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (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 primārajā mērķa kritērijā nebija lielas atšķirības starp ar elpošanas sistēmu saistīto nāves gadījumu un ar elpošanas sistēmu saistīto dzīvību apdraudošo notikumu kopējo skaitu, pētījums atklāja ievērojamu ar astmu saistīto nāves gadījumu pieaugumu pacientiem, kuri saņēma salmeterolu (13 nāves gadījumi starp 13 176 pacientiem salīdzinājumā ar 3 nāves gadījumiem starp 13 179 pacientiem, kuri saņēma placebo). Pētījums nebija modelēts inhalējamo kortikosteroīdu pamatterapijas 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 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 Vismaz līdzvērtīgs efekts tika konstatēts tad, ja noteiktā relatīvā riska 95% TI augšējā vērtība bija mazāka par 2,0.

b Vismaz līdzvērtīgs efekts tika konstatēts 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 statistiskais nozīmīgums tika sasniegts 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) | |

Pediatriskā populācija

SAM101667 pētījumā 158 bērniem 6 - 16 gadu vecumā ar simptomātisku astmu salmeterola/flutikazona propionāta kombinācija ir vienlīdz efektīva flutikazona propionāta devas divkāršošanai neatkarīgi no simptomu kontroles un plaušu funkcijas. Šajā pētījumā nebija plānots pētīt ietekmi uz paasinājumiem.

Pētījumā, kurā randomizēja 4 - 11 gadus vecus bērnus [n=428], salmeterola/flutikazona propionāta *Diskus*® (50/100 mikrogramu, viena inhalācija divreiz dienā) salīdzināja ar salmeterola/flutikazona propionāta MDI (25/50 mikrogramu, divas inhalācijas divreiz dienā) 12 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā. Pielāgotā vidējās rīta maksimālās izelpas plūsmas vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, 1. - 12. nedēļā bija 37,7 l/min *Diskus*® grupā un 38,6 l/min MDI grupā. Uzlabošanos abās terapijas grupās konstatēja arī attiecībā uz dienām un naktīm bez glābšanas līdzekļa lietošanas un simptomiem.

Tika veikts daudzcentru, dubultmaskēts, 8 nedēļu pētījums, lai novērtētu salmeterola-FP devu inhalatora (25/50 mikrogramu, 1 vai 2 inhalācijas divreiz dienā) drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu FP (50 mikrogramu, 1 vai 2 inhalācijas divreiz dienā) japāņu pediatrijas pacientiem (vecumā no 6 mēnešiem līdz 4 gadiem) ar bērnu bronhiālo astmu. Pētījuma dubultmaskēto periodu pabeidza deviņdesmit deviņi procenti (148/150) un deviņdesmit pieci procenti (142/150) randomizētu pacientu, kuri tika ārstēti attiecīgi ar salmeterola-FP vai FP monoterapiju. Ilgstošas ārstēšanas ar salmeterola-FP devu inhalatoru (25/50 mikrogramu, 1 vai 2 inhalācijas divreiz dienā) drošums tika novērtēts 16 nedēļu ilgā, atklātā, pagarinātās ārstēšanas periodā. Pagarinātās ārstēšanas periodu pabeidza deviņdesmit trīs procenti (268/288). Pētījumā netika sasniegts tā primārais efektivitātes mērķa kritērijs, proti, kopējā astmas simptomu vērtējuma (dubultmaskēts periods) vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību. Netika pierādīts statistiski nozīmīgs salmeterola-FP pārākums pret FP (95% Cl [-2.47; 0.54], p=0.206). Nav novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības drošības profilā starp salmeterola-FP un FP monoterapiju (8 nedēļu dubultmaskēts periods); turklāt, lietojot salmeterola-FP 16 nedēļu ilgā, atklātā, pagarinātā periodā, netika konstatēti jauni drošības signāli. Tomēr dati par salmeterola-FP efektivitāti un drošumu nav pietiekami, lai noteiktu salmeterola-FP ieguvuma/riska attiecību bērniem līdz 4 gadu vecumam.

Flutikazona propionātu saturošas zāles astmas ārstēšanai grūtniecības laikā

Retrospektīvs novērojuma epidemioloģisks kohortas pētījums, izmantojot Lielbritānijā veiktus elektroniskus slimības vēstures pierakstus, tika veikts, lai vērtētu BIP 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 BIP gadījums; 1612 gadījumos (30%) bija lietots FP vai salmeterols-FP, un bija identificējami 42 diagnosticētu BIP gadījumi. Koriģētā BIP diagnosticēšanas vecumā līdz 1 gadam izredžu attiecība 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 BIP riska atšķirības atkarībā no tā, vai pirmā trimestra laikā bija lietots tikai FP vai salmeterols-FP. Absolūtais BIP 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 BIP gadījumi uz 100 grūtniecībām).

**5.2.** **Farmakokinētiskās īpašības**

Lietojot salmeterola un flutikazona propionāta kombināciju inhalācijas veidā, katras sastāvdaļas farmakokinētika bija līdzīga tai, kāda novērota, lietojot šīs zāles atsevišķi. Tādēļ farmakokinētikas vērtēšanas nolūkā katru sastāvdaļu var izvērtēt atsevišķi.

*Salmeterols*

Salmeterols darbojas lokāli plaušās, tādēļ koncentrācija plazmā neliecina par terapeitisko iedarbību. Turklāt pieejama tikai ierobežota informācija par salmeterola farmakokinētiku, jo zāļu noteikšana plazmā ir tehniski sarežģīta, kas skaidrojams ar zemo koncentrāciju plazmā pēc zāļu lietošanas inhalāciju veidā terapeitiskās devās (aptuveni 200 pikogrami/ml vai zemāka).

*Flutikazona propionāts*

Inhalēta flutikazona propionāta vienreizējas devas absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir robežās no aptuveni 5 līdz 11% nominālās devas atkarībā no izmantotās inhalāciju ierīces. Pacientiem ar astmu novērota vājāka inhalēta flutikazona propionāta sistēmiskā iedarbība.

Sistēmiska uzsūkšanās notiek galvenokārt caur plaušām un sākotnēji tā ir strauja, pēc tam ilgstoša. Pārējā inhalētās devas daļa var tikt norīta, bet tā minimāli veicina sistēmisko iedarbību, jo šīs zāles slikti šķīst ūdenī un to pirms-sistēmas metabolisms ir neliels, kā rezultātā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir mazāka nekā 1%. Palielinot inhalēto devu, sistēmiskā iedarbība palielinās lineārā veidā.

Flutikazona propionāta izkliedi raksturo augsts plazmas klīrenss (1150 ml/min), liels izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (aptuveni 300 l) un terminālais eliminācijas pusperiods aptuveni 8 stundas.

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 91%.

Flutikazona propionāts no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīts ļoti strauji. Galvenais ceļš ir metabolisms līdz neaktīvam karboksilskābes metabolītam citohroma P450 enzīma CYP3A4 ietekmē. Izkārnījumos ir konstatēti arī citi neindentificēti metabolīti.

Flutikazona propionāta renālais klīrenss ir nenozīmīgs. Mazāk nekā 5% devas izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā. Devas galvenā daļa izdalās ar izkārnījumiem metabolītu un nemainītu zāļu veidā.

Pediatriskā populācija

21 dienu ilgas ārstēšanas ar salmeterola/flutikazona propionāta 25/50 mikrogramu inhalatoru (2 inhalācijas divreiz dienā ar krājtelpu vai bez tās) vai salmeterola/flutikazona propionāta 50/100 mikrogramu *Diskus*® (1 inhalācija divreiz dienā) vērtēja 31 bērnam ar vieglu astmu vecumā no 4 līdz 11 gadiem. Flutikazona propionāta sistēmiskā iedarbība pēc lietošanas ar salmeterola/flutikazona propionāta inhalatoru un krājtelpu (107 pg·h/ml [95% TI: 45,7, 252,2]) un salmeterola/flutikazona propionāta *Diskus*® (138 pg·h/ml [95% TI: 69,3, 273,2]) bija līdzīga, bet, lietojot salmeterola/flutikazona propionāta inhalatoru, mazāka (24 pg·h/ml [95% TI: 9,6, 60,2]). Lietojot salmeterola/flutikazona propionāta inhalatoru, salmeterola/flutikazona propionāta inhalatoru un krājtelpu un salmeterola/flutikazona propionāta *Diskus*®, salmeterola sistēmiskā iedarbība bija līdzīga (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**

Vadoties no atsevišķi lietota salmeterola un flutikazona propionāta pētījumiem ar dzīvniekiem, vienīgais drošuma apdraudējums, lietojot šīs zāles cilvēkam, bija ietekme, kas saistīta ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību.

Pētījumos par reproduktivitāti dzīvniekiem ir pierādīts, ka glikokortikosteroīdi izraisa patoloģiju veidošanos (aukslēju šķeltni, skeleta anomālijas). Tomēr šie eksperimentos ar dzīvniekiem iegūtie rezultāti nešķiet nozīmīgi cilvēkam, lietojot ieteiktās devas. Salmeterolam pētījumos ar dzīvniekiem toksiska ietekme uz embriju/augli pierādīta vienīgi pie augsta iedarbības līmeņa. Pēc vienlaicīgas lietošanas žurkām, lietojot devas, kas saistītas ar zināmām glikokortikoīdu izraisītām patoloģijām, konstatēja nepareizi novietotas nabas saites artērijas un pakauša kaula nepilnīgas pārkaulošanās palielinātu sastopamību. Ne salmeterola ksinafoātam, ne flutikazona propionātam nav konstatēta genotoksiska iedarbība.

Pierādīts, ka *CFC* nesaturošai nesējgāzei norflurānam nepiemīt toksiska ietekme uz daudzām dzīvnieku sugām, kas pakļautas šīs vielas iedarbībai katru dienu divus gadus ļoti augstā tvaiku koncentrācijā, kas būtiski pārsniedz to, kāda iespējama pacientiem.

**6.** **FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1.** **Palīgvielu saraksts**

Nesējgāze: norflurāns (HFA 134a)

Bezūdens etilspirts

**6.2.** **Nesaderība**

Nav piemērojams.

**6.3.** **Uzglabāšanas laiks**

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

32 mēneši

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

2 gadi

**6.4.** **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Baloniņā ir šķidrums zem spiediena. Nepakļaut par 50°C augstākas temperatūras iedarbībai, sargāt no tiešas saules iedarbības. Nepārdurt un nededzināt baloniņu, pat ja tas ir tukšs.

Tāpat kā lietojot lielāko daļu zāļu, kas atrodas zem spiediena esošos baloniņos, arī šo zāļu terapeitiskā ietekme var mazināties, ja baloniņš ir auksts.

**6.5.** **Iepakojuma veids un saturs**

Suspensija ir pildīta no iekšpuses pārklātā ar fluorēta etilēna/propilēna kopolimēru, 16 ml lielā alumīnija sakausējuma baloniņā zem spiediena, kas noslēgts ar dozējošu vārstu. Baloniņi ir ievietoti baltos plastmasas korpusos, tiem ir izsmidzināšanai paredzēts iemutnis un gaiši violetas (Serkep 25/125 mikrogrami/devā) vai tumši sarkanas krāsas vāciņi (Serkep 25/250 mikrogrami/devā) aizsardzībai pret putekļiem. Korpusā ir iestrādāts devu skaitītājs, kas rāda, cik daudz zāļu devu ir atlicis. Skaitlis ir redzams caur lodziņu plastmasas korpusa aizmugurē. Viens zem spiediena esošs baloniņš izdala 120 devu.

Ierīces ir pieejamas kartona kastītēs, kurās ir:

1x120 devu inhalators

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7.** **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

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

Serkep 25/125 mikrogrami/devā aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija: 16-0255

Serkep 25/250 mikrogrami/devā aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija: 16-0256

**9.** **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 20. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 25. septembris

**10.** **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2021

*Diskus*, *Accuhaler* un *Volumatic* ir *GlaxoSmithKline* uzņēmumu grupai piederošas preču zīmes *AeroChamber Plus* ir *Trudell Medical International* piederoša reģistrēta preču zīme.