

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Serker 25 μικρογραμμάρια /125 μικρογραμμάρια ανά δοσιμετρημένη δόση, εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση.

Serker 25 μικρογραμμάρια /250 μικρογραμμάρια ανά δοσιμετρημένη δόση, εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δοσιμετρημένη δόση (παρεχόμενη από την βαλβίδα) περιέχει:

25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 125 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης. Αυτό ισοδυναμεί με χορηγούμενη δόση (παρεχόμενη από τον ενεργοποιητή) ίση με 21 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης και 110 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης.

25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη) και 250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης. Αυτό ισοδυναμεί με χορηγούμενη δόση (παρεχόμενη από τον ενεργοποιητή) ίση με 21 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης και 220 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση.

Το κάνιστρο περιέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα.

Τα κάνιστρα εφαρμόζονται σε πλαστικούς λευκούς ενεργοποιητές, οι οποίοι έχουν ενσωματωμένο ατομικό επιστόμιο εκνέφωσης που κλείνει με μωβ πώμα.

Τα κάνιστρα εφαρμόζονται σε πλαστικούς λευκούς ενεργοποιητές, οι οποίοι έχουν ενσωματωμένο ατομικό επιστόμιο εκνέφωσης που κλείνει με μπορντό πώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Serker ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του βρογχικού άσθματος, όπου η χρήση προϊόντος συνδυασμού (β_2 διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς) είναι κατάλληλη:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή και κατ'επίκληση χρήση εισπνεόμενων β_2 διεγερτών βραχείας δράσης

ή

- σε ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή και β_2 διεγέρτες μακράς δράσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Serker ενδείκνυται μόνο σε ενήλικους ηλικίας 18 ετών και άνω.

Το Serker δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας 12 ετών και νεότερα ή σε εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών.

Δοσολογία

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι, ότι το σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινά για το μέγιστο όφελος, ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί.

Οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά από τον ιατρό, έτσι ώστε η δόση του σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη που λαμβάνουν να παραμένει η καλύτερη δυνατή και να αλλάζει μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. **Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται στη μικρότερη δόση στην οποία επιτυγχάνεται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Σημείωση: το Serker διατίθεται μόνο σε δύο περιεκτικότητες. Δεν είναι διαθέσιμο το προϊόν σε μικρότερη περιεκτικότητα που να περιέχει salmeterol 25 μικρογραμμάρια και fluticasone propionate 50 μικρογραμμάρια, η οποία είναι διαθέσιμη για άλλα παρόμοια προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης, που περιέχουν αυτά τα δύο δραστικά συστατικά και επί του παρόντος είναι διαθέσιμα στην αγορά.** Ως εκ τούτου, όταν είναι σκόπιμο να τιτλοποιείται η δόση σε μια δόση εισπνεόμενων γλυκοκορτικοστεροειδών μικρότερης των 125 μικρογραμμάτων, απαιτείται αλλαγή σε ένα εναλλακτικό σκεύασμα συνδυασμού σταθερής δόσης salmeterol και fluticasone propionate, που να περιέχει χαμηλότερη δόση εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς.

Όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη μικρότερη περιεκτικότητα ενός τέτοιου εναλλακτικού σκεύασματος συνδυασμού σταθερής δόσης, χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, τότε το επόμενο βήμα μπορεί να περιλαμβάνει τη δοκιμαστική χρήση μόνο του εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς. Εναλλακτικά, οι ασθενείς που χρειάζονται ένα β₂-διεγέρτη μακράς δράσης και όχι θεραπεία μόνο με εισπνεόμενο γλυκοκορτικοστεροειδές, μπορούν να ρυθμιστούν με τη χρήση μία φορά την ημέρα αυτού του εναλλακτικού σκεύασματος συνδυασμού σταθερής δόσης μικρότερης περιεκτικότητας, αν κατά τη γνώμη του γιατρού είναι αρκετό για να διατηρήσει τον έλεγχο της νόσου. Στην περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ιστορικό νυκτερινών συμπτωμάτων, η δόση πρέπει να χορηγείται το βράδυ, ενώ αν ο ασθενής έχει ιστορικό κυρίως ημερήσιων συμπτωμάτων, η δόση πρέπει να χορηγείται το πρωί.

Το Serker δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπιο άσθμα. Το Serker θα μπορούσε να θεωρηθεί κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς με μέτριο επίμονο άσθμα, αλλά μόνο στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν μπορούν να ελεγχθούν τα συμπτώματα με προϊόν μικρότερης περιεκτικότητας, το οποίο περιέχει μικρότερη δόση γλυκοκορτικοστεροειδούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την περιεκτικότητα του σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη που περιέχει την κατάλληλη δόση προπιονικής φλουטיκαζόνης που αντιστοιχεί στη βαρύτητα της νόσου τους. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειάζεται δοσολογικό σχήμα πέρα από το συνιστώμενο, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β₂-διεγέρτη και/ή γλυκοκορτικοστεροειδούς.

Συνιστώμενες Δόσεις

Ενήλικες 18 ετών και άνω:

- Δύο εισπνοές 25 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης και 125 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουטיκαζόνης, δύο φορές την ημέρα.

ή

- Δύο εισπνοές 25 μικρογραμμάτων σαλμετερόλης και 250 μικρογραμμάτων προπιονικής φλουטיκαζόνης, δύο φορές την ημέρα.

Μια βραχείας διάρκειας δοκιμή της σαλμετερόλης/ προπιονικής φλουטיκαζόνης μπορεί να θεωρηθεί ως αρχική θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες με μέτριο επίμονο άσθμα (που ορίζονται ως ασθενείς με εμφάνιση καθημερινών συμπτωμάτων, καθημερινή χρήση κατ' επίκλησης θεραπείας και μέτρια έως σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών), για τους οποίους η επίτευξη γρήγορου ελέγχου του άσθματος θεωρείται ουσιώδης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι δύο εισπνοές 25 μικρογραμμαρίων σαλμετερόλης και 50 μικρογραμμαρίων προπιονικής φλουטיκαζόνης δύο φορές την ημέρα. **Σημείωση: το Serker δεν είναι διαθέσιμο στη μικρότερη περιεκτικότητα αυτού του συνδυασμού, σύμφωνα με την τρέχουσα διαθεσιμότητα στην αγορά και ως εκ τούτου ένα εναλλακτικό σκεύασμα συνδυασμού σταθερής δόσης σαλμετερόλης και προπιονικής φλουטיκαζόνης που περιέχει μικρότερη δόση εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς θα πρέπει να συνταγογραφείται για την αρχική θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες με μέτριο επίμονο άσθμα.**

Η δόση του εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί για να επιτευχθεί ο έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος, αλλά μόλις επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος, η αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο η δόση του εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς να τιτλοποιηθεί προς τα κάτω στη μικρότερη δυνατή δόση, στην οποία επιτυγχάνεται ο αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αν οι ασθενείς θα πρέπει να περάσουν σε μονοθεραπεία με εισπνεόμενο γλυκοκορτικοστεροειδές, μετά τη χρήση σκεύασματος συνδυασμού με τη μικρότερη περιεκτικότητα. Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια μείωσης της θεραπείας είναι σημαντική.

Δεν έχει δειχθεί σαφές όφελος έναντι της χορήγησης μόνο εισπνεόμενης προπιονικής φλουטיκαζόνης ως αρχική θεραπεία συντήρησης, όταν λείπουν ένα ή δύο από τα κριτήρια βαρύτητας. Γενικά, τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή παραμένουν η πρώτη γραμμή θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς. Το Serker δεν προορίζεται για αρχική θεραπεία στο ήπιο άσθμα. Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, συνιστάται να επιβεβαιώνεται η κατάλληλη δοσολογία εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς πριν χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε συνδυασμός σταθερής δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Serker σε παιδιά, 12 ετών και νεότερα και σε εφήβους, ηλικίας 13-17 ετών, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το Serker δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. (βλέπε παράγραφο 5.1)

Συνιστάται η χρήση αεροθαλάμου AeroChamber Plus® με το Serker σε ασθενείς που έχουν ή ενδέχεται να έχουν, δυσκολίες στον συντονισμό ενεργοποίησης της συσκευής και της εισπνοής. **Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ο αεροθάλαμος AeroChamber Plus® με το Serker. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλες συσκευές αεροθαλάμου με το Serker και οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αλλάζουν από τη μία συσκευή στην άλλη.**

Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδευτούν στη σωστή χρήση και συντήρηση του εισπνεόμενου και του αεροθαλάμου, καθώς επίσης να ελέγχεται η τεχνική τους, ώστε να διασφαλιστεί η βέλτιστη εναπόθεση του εισπνεόμενου φαρμάκου στους πνεύμονες. **Οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τη χρήση του συνιστώμενου τύπου αεροθαλάμου, καθώς η αλλαγή σε διαφορετικό αεροθάλαμο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές στη μεταφερόμενη στους πνεύμονες δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).**

Επανα-τιτλοποίηση στη μικρότερη αποτελεσματική δόση θα πρέπει πάντοτε να πραγματοποιείται όταν οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν προηγουμένως χρησιμοποιήσει ένα εναλλακτικό προϊόν και συσκευή αεροθαλάμου, μεταφερθούν στη συνέχεια σε αγωγή με Serker με ή χωρίς τη χρήση του αεροθαλάμου AeroChamber Plus®.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Δεν υπάρχει ανάγκη ρύθμισης της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Για εισπνεόμενη χρήση

Οδηγίες χρήσης:

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την σωστή χρήση του εισπνεόμενου (βλέπε Φύλλο Οδηγιών για τον Χρήστη).

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής θα πρέπει κατά προτίμηση να βρίσκεται σε καθιστή ή όρθια θέση.

Το εισπνεόμενο έχει σχεδιαστεί για χρήση σε κάθετη θέση.

Έλεγχος της συσκευής:

Πριν από την πρώτη χρήση, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγξουν ότι η συσκευή του εισπνεόμενου λειτουργεί κανονικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να αφαιρέσουν το κάλυμμα του επιστόμιου, πιέζοντας απαλά τα πλάγια του καλύμματος, κρατώντας τη συσκευή ανάμεσα στα δάκτυλα και τον αντίχειρα, με τον αντίχειρα στη βάση κάτω από το επιστόμιο. Για να βεβαιωθείτε ότι η συσκευή του εισπνεόμενου λειτουργεί κανονικά, θα πρέπει να ανακινήσετε επαρκώς, να στρέψετε το επιστόμιο σε αντίθετη κατεύθυνση από εσάς και να πιέσετε το κάνιστρο σταθερά, απελευθερώνοντας μια δόση φαρμάκου στον αέρα. Αυτά τα βήματα θα πρέπει να επαναληφθούν τουλάχιστον τρεις φορές, ανακινώντας τη συσκευή εισπνοής πριν από την αποδέσμευση κάθε δόσης, έως ότου ο μετρητής δείξει τον αριθμό 120.

Εάν η συσκευή του εισπνεόμενου δεν έχει χρησιμοποιηθεί για μια εβδομάδα ή περισσότερο, ή εάν η συσκευή αποκτήσει πολύ χαμηλή θερμοκρασία (0 °C και κάτω), το κάλυμμα του επιστόμιου θα πρέπει να αφαιρεθεί, ο ασθενής θα πρέπει να ανακινήσει καλά τη συσκευή και να απελευθερώσει δύο δόσεις στον αέρα.

Κάθε φορά που η συσκευή του εισπνεόμενου ενεργοποιείται, ο αριθμός του μετρητή θα ελαττώνεται κατά μία μονάδα.

Χρήση της συσκευής:

1. Οι ασθενείς θα πρέπει να βγάλουν το κάλυμμα από το επιστόμιο πιέζοντας απαλά τα πλάγια του καλύμματος.
2. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχουν εσωτερικά και εξωτερικά τη συσκευή και το επιστόμιο για την παρουσία χαλαρών αντικειμένων
3. Οι ασθενείς θα πρέπει να ανακινήσουν καλά τη συσκευή, ώστε να διασφαλίσουν την απομάκρυνση κάθε χαλαρού αντικειμένου και την ομοιόμορφη ανάμιξη του περιεχομένου της συσκευής.
4. Οι ασθενείς θα πρέπει να κρατούν τη συσκευή σε όρθια θέση μεταξύ των δακτύλων και του αντίχειρα, με τον αντίχειρα στη βάση κάτω από το επιστόμιο.
5. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπνεύσουν όσο μπορούν περισσότερο και στη συνέχεια να τοποθετήσουν το επιστόμιο στο στόμα τους, ανάμεσα στα δόντια τους, κλείνοντας τα χείλη τους γύρω από αυτό. Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς να μην δαγκώνουν το επιστόμιο.
6. Αμέσως μετά την έναρξη της εισπνοής από το στόμα, οι ασθενείς πρέπει να πιέσουν σταθερά την κορυφή της συσκευής για να απελευθερωθεί το φάρμακο, ενώ συνεχίζουν να εισπνέουν σταθερά και βαθιά.

7. Κρατώντας την αναπνοή τους, οι ασθενείς θα πρέπει να βγάλουν τη συσκευή από το στόμα τους και το δάκτυλό τους από την κορυφή της συσκευής. Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να κρατούν την αναπνοή τους για όσο χρονικό διάστημα αισθάνονται άνετα.
8. Για τη λήψη δεύτερης εισπνοής, οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν τη συσκευή σε όρθια θέση και να περιμένουν περίπου μισό λεπτό πριν επαναλάβουν τα βήματα 3 μέχρι 7.
9. Οι ασθενείς πρέπει αμέσως να επανατοποθετούν το κάλυμμα του επιστομίου στη θέση του, πιέζοντας σταθερά το κάλυμμα στη θέση του. Το κάλυμμα δεν απαιτεί ιδιαίτερη δύναμη για να “κουμπώσει” στη θέση του.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να κάνουν τα βήματα 5, 6 και 7 με βιασύνη. Είναι σημαντικό να αρχίζουν να εισπνέουν όσο πιο αργά γίνεται πριν πιέσουν τη συσκευή. Οι ασθενείς για τις πρώτες φορές θα πρέπει να εξασκηθούν μπροστά σε έναν καθρέφτη. Εάν δουν ότι το φάρμακο διαφεύγει είτε από την κορυφή της συσκευής είτε από τα πλάγια του στόματος, θα πρέπει να επαναλάβουν όλη τη διαδικασία από το στάδιο 3.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλύνουν το στόμα τους με νερό και να το φτύσουν, και/ή να βουρτσίσουν τα δόντια τους μετά από κάθε δόση φαρμάκου, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της καντιντίασης του στοματοφάρυγγα και ανάπτυξης βράγχου φωνής.

Οι ασθενείς θα πρέπει να σκεφθούν να προμηθευτούν νέα συσκευή όταν ο μετρητής δείξει τον αριθμό 20. Ο μετρητής θα σταματήσει στο 0 όταν θα έχουν χρησιμοποιηθεί όλες οι συνιστώμενες δόσεις. Η συσκευή θα πρέπει να αντικατασταθεί όταν ο μετρητής δείξει 0.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει ποτέ να προσπαθήσουν να αλλάξουν τους αριθμούς του μετρητή ή να αποσπάσουν τον μετρητή από το μεταλλικό κάνιστρο. Ο μετρητής δεν μπορεί να επαναρυθμιστεί και είναι μόνιμα ενσωματωμένος στο κάνιστρο.

Καθαρισμός της συσκευής (περιγράφεται επίσης λεπτομερώς στο φύλλο οδηγιών χρήσης):

Η συσκευή σας θα πρέπει να καθαρίζεται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα.

1. Βγάλτε το κάλυμμα του επιστομίου.
2. Μην αφαιρείτε το κάνιστρο από την πλαστική θήκη.
3. Σκουπίστε το εσωτερικό και το εξωτερικό τμήμα του επιστομίου και της πλαστικής θήκης με ένα στεγνό ύφασμα ή πανί.
4. Τοποθετήστε στη θέση του το κάλυμμα του επιστομίου. Το κάλυμμα δεν απαιτεί ιδιαίτερη δύναμη για να “κουμπώσει” στη θέση του.

ΜΗΝ ΠΛΑΥΝΕΤΕ Ή ΒΑΛΕΤΕ ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΤΜΗΜΑ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΣΤΟ ΝΕΡΟ.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τα οξέα συμπτώματα του άσθματος, όπου απαιτείται ένα ταχείας και βραχείας διάρκειας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να έχουν πάντα μαζί τους το εισπνεόμενο φάρμακο που χρησιμοποιούν για να τους ανακουφίσει άμεσα από μία οξεία κρίση άσθματος.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αρχίζουν θεραπεία με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη κατά τη διάρκεια ενός παροξυσμού ή αν παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές, σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και παροξυσμοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να συνεχίζουν τη θεραπεία, αλλά και να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα ασθματικά συμπτώματα παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Serker.

Η αυξανόμενη ανάγκη για τη χρήση των ανακουφιστικών φαρμάκων (βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά), ή η μειωμένη ανταπόκριση της ανακουφιστικής τους δράσης, υποδεικνύει επιδείνωση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος και οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται από ιατρό.

Η αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να εξετασθεί άμεσα από ιατρό. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης θεραπείας των γλυκοκορτικοστεροειδών.

Όταν ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δόσης της σαλμετερόλης/ προπιονικής φλουטיκαζόνης. Κατά τη διάρκεια της μείωσης της δόσης είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση των ασθενών. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του συνδυασμού σαλμετερόλης και προπιονικής φλουטיκαζόνης (το οποίο μπορεί να σημαίνει αλλαγή της αγωγής σε ένα εναλλακτικό συνδυασμό σταθερής δόσης σαλμετερόλης και προπιονικής φλουטיκαζόνης, που να περιέχει μικρότερη δόση εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα, λόγω του κινδύνου επιδείνωσης. Η θεραπεία θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά, υπό την εποπτεία ιατρού.

Όπως και με όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή αδρανή πνευμονική φυματίωση και μυκητιασικές, ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις του αεραγωγού. Θα πρέπει να γίνει άμεσα έναρξη της κατάλληλης θεραπείας, εάν ενδείκνυται.

Σπάνια, η σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες π.χ υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές και κολπική μαρμαρυγή, καθώς και ήπια παροδική μείωση του καλίου στον ορό, σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις. Επομένως, το Serker θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοτοξίκωση, μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία ή σε ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνεόμενα φάρμακα, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με αιφνίδια αύξηση του συριγμού και δύσπνοια μετά από τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται σε ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό και πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως. Το Serker θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς και αν χρειασθεί να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία.

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με β_2 διεγέρτη, όπως είναι ο τρόμος, το αίσθημα παλμών και η κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί, αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Μπορεί να συμβούν συστηματικές επιδράσεις με οποιοδήποτε εισπνεόμενο γλυκοκορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα αν λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις για μεγάλα διαστήματα. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν από ότι με τα από στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς, περιλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα στα παιδιά) (βλ. παρακάτω τον υπότιτλο *Παιδιατρικός πληθυσμός για πληροφορίες σχετικά με τις συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων γλυκοκορτικοστεροειδών σε παιδιά και εφήβους*). **Επομένως, είναι σημαντικό ο ασθενής να παρακολουθείται τακτικά και η δόση του εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς να μειώνεται στη μικρότερη δόση, στην οποία επιτυγχάνεται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος.**

Μπορεί να αναφερθεί οφθαλμολογική διαταραχή με συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες διαταραχές της όρασης, ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται για παραπομπή σε οφθαλμίατρο για αξιολόγηση πιθανών αιτιών που μπορεί να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) που έχει αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει στους ασθενείς επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Πολύ σπάνια περιστατικά επινεφριδιακής καταστολής και οξείας επινεφριδιακής κρίσης έχουν επίσης περιγραφεί με δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης μεταξύ 500 και λιγότερο από 1000 μικρογραμμαρίων. Καταστάσεις που μπορεί δυνητικά να πυροδοτήσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε απότομη μείωση της δόσης. Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι γενικά ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόσθετης συστηματικής θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή σε στρεσογόνες καταστάσεις ή προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

Η συστηματική απορρόφηση της σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουτικαζόνης γίνεται κυρίως μέσω των πνευμόνων. Καθώς η χρήση μιας συσκευής αεροθάλαμου με δοσιμετρητή εισπνοών μπορεί να αυξήσει την εναπόθεση του φαρμάκου στους πνεύμονες, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δυνητικά αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Φαρμακοκινητικά στοιχεία από εφάπαξ δόση έδειξαν ότι η συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη και στη προπιονική φλουτικαζόνη μπορεί να αυξηθεί μέχρι και δύο φορές, όταν χρησιμοποιείται ο αεροθάλαμος AeroChamber Plus® με σταθερής δόσης συνδυασμό σαλμετερόλης και προπιονικής φλουτικαζόνης, συγκριτικά με τον αεροθάλαμο Volumatic®.

Αν και τα οφέλη της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη χρήσης των από στόματος στεροειδών, οι ασθενείς που σταματούν την θεραπεία τους με τα από στόματος στεροειδή πιθανόν να κινδυνεύουν από ανεπάρκεια των επινεφριδίων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επομένως, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη φροντίδα και η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων να παρακολουθείται τακτικά.

Ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν χρειάστηκαν υψηλές δόσεις επείγουσας θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή, μπορεί επίσης να βρίσκονται σε κίνδυνο. Η πιθανότητα υπολειπόμενης έκπτωσης της επινεφριδιακής λειτουργίας, θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπ' όψη σε επείγουσες και προγραμματισμένες καταστάσεις, δυνητικά στρεσογόνες και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή. Ο βαθμός της επινεφριδιακής ανεπάρκειας μπορεί να απαιτεί συμβουλή από ειδικό, πριν από προγραμματισμένες επεμβάσεις.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος

για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα γλυκοκορτικοστεροειδή. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συνδυάζεται προπιονική φλουτικαζόνη με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπήρξε αυξημένη αναφορά λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού (ιδιαίτερα πνευμονίας και βρογχίτιδας) σε μία μελέτη διάρκειας 3 ετών σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), που έλαβαν σταθερό συνδυασμό δόσεων σαλμετερόλης και προπιονικής φλουτικαζόνης, χορηγούμενο μέσω Diskus®/Accuhaler®, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε διάρκεια 3 ετών μελέτη στη ΧΑΠ, οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, οι ασθενείς με μικρότερο δείκτη μάζας σώματος (<25kg/m²) και οι ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο (FEV₁ <30% της προβλεπόμενης τιμής) ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας, ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Οι γιατροί πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας και άλλων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε ασθενείς με ΧΑΠ, επειδή τα κλινικά χαρακτηριστικά τέτοιων λοιμώξεων και παροξυσμών συχνά αλληλεπικαλύπτονται. Εάν ένας ασθενής με σοβαρή ΧΑΠ παρουσιάσει πνευμονία, η θεραπεία με Serker θα πρέπει να επαναξιολογηθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Serker δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ και ως εκ τούτου το Serker δεν ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ.

Η ταυτόχρονη χρήση κετοконаζόλης χορηγούμενης συστηματικά, αυξάνει τη συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων (π.χ επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών). Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοконаζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία με σαλμετερόλη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας <16 ετών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης (τυπικά ≥ 1000 μικρογραμμάρια/ημέρα) μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Πιθανές συστηματικές δράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, οξεία επινεφριδιακή κρίση και αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς περιλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής του παιδιού ή του εφήβου σε ειδικό παιδίατρο – πνευμονολόγο.

Συνιστάται το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή να παρακολουθείται τακτικά. **Η δόση του εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς θα πρέπει να μειωθεί στη χαμηλότερη δυνατή δόση που είναι αποτελεσματική η διατήρηση αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Σημείωση: το Serker διατίθεται μόνο σε δύο περιεκτικότητες. Δεν διατίθεται στην μικρότερη περιεκτικότητα που περιέχει σαλμετερόλη 25 μικρογραμμάρια και προπιονική φλουτικαζόνη 50 μικρογραμμάρια, περιεκτικότητα η οποία θα έπρεπε να συνταγογραφηθεί στα παιδιά. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Serker, σε παιδιά ηλικίας 12 ετών και νεότερα, καθώς και σε εφήβους ηλικίας 13-17 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το Serker δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών σε αυτή τη φάση (βλ. παράγραφο 4.2).**

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση της σαλμετερόλης. Και οι δύο τύποι, μη εκλεκτικοί και εκλεκτικοί β-αναστολείς, θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με άσθμα, εκτός αν συντρέχουν επιτακτικοί λόγοι για τη χρήση τους. Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκύψει από τη θεραπεία με β₂- διεγέρτες. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε οξύ σοβαρό άσθμα, καθώς η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί με ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά.

Η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που περιέχουν άλλους αδρενεργικούς διεγέρτες, μπορεί να έχει δυνητικά αθροιστική δράση.

Προπιονική φλουטיκαζόνη

Κάτω από κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνοών με προπιονική φλουטיκαζόνη, επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως, κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την προπιονική φλουטיκαζόνη είναι απίθανο να εμφανισθούν.

Σε μία μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα που έκαναν χρήση ενδορρινικής προπιονικής φλουטיκαζόνης, η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) σε δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουטיκαζόνης στο πλάσμα αρκετές εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Πληροφορίες σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση για την εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη δεν υπάρχουν, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση στα επίπεδα της προπιονικής φλουטיκαζόνης στο πλάσμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακής καταστολής. Ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών παρενεργειών από τα κορτικοστεροειδή.

Σε μία μικρή μελέτη σε υγιείς εθελοντές, ο ελαφρά λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η κετοκοναζόλη, αύξησε την έκθεση στη προπιονική φλουטיκαζόνη μετά από μία εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση προπιονικής φλουטיκαζόνης. Η συγχορήγηση με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακονοζόλη, προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη και μέτριους αναστολείς του CYP3A, όπως η ερυθρομυκίνη, αναμένεται επίσης να αυξήσει την συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουטיκαζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός και αν το όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, οπότε οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.

Σαλμετερόλη

Ισχυροί CYP3A4 αναστολείς

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg από το στόμα άπαξ ημερησίως) και σαλμετερόλης (50 μικρογραμμάρια εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στην έκθεση σαλμετερόλης στο πλάσμα (1.4 φορές στο C_{max} και 15 φορές στην AUC). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης άλλων συστηματικών δράσεων από την θεραπεία με σαλμετερόλη (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) συγκριτικά με την χορήγηση μονοθεραπείας με σαλμετερόλη ή κετοκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, την γλυκόζη στο αίμα και τα επίπεδα καλίου στο αίμα. Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη δεν αύξησε το χρόνο ημίσειας ζωής της σαλμετερόλης, ούτε αύξησε την εναπόθεση σαλμετερόλης με επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την σαλμετερόλη. Είναι πιθανόν να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιντρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, ριτοναβίρη).

Μέτριας ισχύος CYP3A4 αναστολείς

Η συγχορήγηση ερυθρομυκίνης (500mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα) και σαλμετερόλης (50 μικρογραμμάρια εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 6 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση στην έκθεση σε σαλμετερόλη (1.4 φορές στο C_{max} και 1.2 φορές στην AUC). Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη δεν συσχετίστηκε με κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1000 εκβάσεις εγκυμοσύνης) δεν υποδεικνύουν δυσπλαστική ή περι/νεογνική τοξικότητα για την σαλμετερόλη και την προπιονική φλουτικαζόνη. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά τη χορήγηση β₂-αδρενεργικών αγωνιστών και γλυκοκορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση του Serker σε εγκύους θα πρέπει να αποφασίζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιονδήποτε πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Για τη θεραπεία εγκύων γυναικών θα πρέπει να χορηγείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση προπιονικής φλουτικαζόνης, που απαιτείται για να διατηρηθεί επαρκής ο έλεγχος του άσθματος.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν οι μεταβολίτες της σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουτικαζόνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουτικαζόνη καθώς και οι μεταβολίτες τους εκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Ο κίνδυνος για τα νεογνήτα/ βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με Serker, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση της σαλμετερόλης ή της προπιονικής φλουτικαζόνης στη γονιμότητα

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Serker δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Επειδή το Serker περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουτικαζόνη το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το κάθε συστατικό, μπορεί να αναμένεται . Δεν υπάρχει επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη αναφέρονται παρακάτω, ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες προέκυψαν από στοιχεία κλινικών δοκιμών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο δεν λήφθηκε υπόψη.

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μονιλίαση στο στόμα και το φάρυγγα.	Συχνές
	Πνευμονία	Συχνές ^{1,3}
	Βρογχίτιδα	Συχνές ^{1,3}
	Οισοφαγική καντιντίαση	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: με τις ακόλουθες εκδηλώσεις:	
	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα)	Σπάνιες
	Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια)	Όχι συχνές
	Αναπνευστικά συμπτώματα (βρογχόσπασμος)	Σπάνιες
Αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ (καταπληξίας)	Σπάνιες	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας	Σπάνιες ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Συχνές ³
	Υπεργλυκαιμία	Σπάνιες ⁴
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος	Όχι συχνές
	Διαταραχές του ύπνου	Όχι συχνές
	Μεταβολές στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας και της ευερεθιστότητας (κυρίως σε παιδιά)	Σπάνιες
	Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κυρίως σε παιδιά)	Μη γνωστές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος	Πολύ συχνές ¹ Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταράκτης Γλαύκωμα Θολή όραση	Όχι συχνές Σπάνιες ⁴ Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένης της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών). Κολπική μαρμαρυγή Στηθάγχη	Όχι συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Όχι συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινοφαρυγγίτιδα Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα Βράγχος φωνής/δυσφωνία Παραρρινοκολπίτιδα Παράδοξος βρογχόσπασμος	Πολύ συχνές ^{2,3} Συχνές Συχνές Συχνές ^{1,3} Σπάνιες ⁴
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Συχνές ^{1,3}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές κράμπες Μετατραυματικά κατάγματα Αρθραλγίες Μυαλγίες	Συχνές Συχνές ^{1,3} Συχνές Συχνές

¹ Αναφέρθηκαν συχνά με το εικονικό φάρμακο

² Αναφέρθηκαν πολύ συχνά με το εικονικό φάρμακο

³ Αναφέρθηκαν στη διάρκεια 3 ετών σε μία μελέτη ΧΑΠ

⁴ Βλέπε παράγραφο 4.4

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με β_2 -διεγέρτες, όπως ο τρόμος, το αίσθημα παλμών και η κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Όπως συμβαίνει και με άλλες θεραπείες με εισπνεόμενα, παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί να συμβεί με μια άμεση αύξηση του συριγμού και της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται σε ένα ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το Serker θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να επαναξιολογηθεί και να συσταθεί εάν κριθεί απαραίτητο εναλλακτική θεραπεία.

Λόγω της προπιονικής φλουτικαζόνης που περιέχει, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εμφανισθεί βράγχος φωνής και μονιλίαση (άφθες) στο στόμα και στο φάρυγγα και σπανιότερα στον οισοφάγο. Τόσο ο βράγχος φωνής όσο και η συχνότητα εμφάνισης της μονιλίασης στο στόμα και στο φάρυγγα μπορούν να υποχωρήσουν με ξέπλυμα του στόματος με νερό και/ή βούρτσισμα δοντιών μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική μονιλίαση του στόματος και του φάρυγγα μπορούν να θεραπευτούν με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Serker.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται το σύνδρομο Cushing, τα χαρακτηριστικά τύπου Cushing, η καταστολή των επινεφριδίων και η καθυστέρηση της ανάπτυξης των παιδιών και εφήβων (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα παιδιά μπορεί επίσης να εμφανίσουν άγχος, διαταραχές ύπνου και μεταβολές της συμπεριφοράς, περιλαμβανομένης της υπερδραστηριότητας και της ευερεθιστότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα υπερδοσολογίας με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη από τις κλινικές δοκιμές, ωστόσο παρακάτω αναφέρονται δεδομένα υπερδοσολογίας και από τα δύο φάρμακα:

Σαλμετερόλη

Τα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με σαλμετερόλη είναι ζάλη, αυξήσεις στην συστολική αρτηριακή πίεση, τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Σε περίπτωση που η θεραπεία με Serker πρέπει να διακοπεί λόγω υπερδοσολογίας του β_2 -διεγέρτη του φαρμάκου, θα πρέπει να εξετασθεί η εξασφάλιση κατάλληλης θεραπείας υποκατάστασης με στεροειδή. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανισθεί υποκαλιαιμία και ως εκτούτου θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του καλίου στον ορό. Η χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου, θα πρέπει να εξεταστεί.

Προπιονική φλουτικαζόνη

Οξεία: Οξεία εισπνοή προπιονικής φλουτικαζόνης σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες, μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να γίνει καμία επείγουσα ενέργεια, επειδή η επινεφριδιακή λειτουργία θα επανέλθει σε μερικές ημέρες, όπως επιβεβαιώνεται από μετρήσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα.

Χρόνια υπερδοσολογία με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη: Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων πρέπει να παρακολουθείται και η θεραπεία με συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή μπορεί να είναι

απαραίτητη. Όταν σταθεροποιηθεί, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με εισπνεόμενο γλυκοκορτικοστεροειδές στη συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε περιπτώσεις τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας υπερδοσολογίας με προπιονική φλουטיκαζόνη, η θεραπεία με Serker θα πρέπει να συνεχισθεί, στην κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα, εξαιρουμένων των αντιχολινεργικών, Κωδικός ATC: R03AK06.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Serker περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουטיκαζόνη, οι οποίες έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης.

Οι αντίστοιχοι μηχανισμοί δράσης και των δύο αυτών φαρμάκων παρατίθενται παρακάτω.

Σαλμετερόλη:

Η σαλμετερόλη είναι ένας εκλεκτικός β_2 -αδρενεργικός διεγέρτης παρατεταμένης δράσης (12 ωρών), που διαθέτει μία μακριά πλευρική άλυσο, η οποία συνδέεται με το ειδικό τμήμα του υποδοχέα.

Η σαλμετερόλη προκαλεί μία μεγαλύτερης διάρκειας βρογχοδιαστολή, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες, συγκρινόμενη με τις συνιστώμενες δόσεις των συμβατικών β_2 -διεγερτών βραχείας διάρκειας δράσης.

Προπιονική φλουטיκαζόνη:

Η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγούμενη σε εισπνοές στις συνιστώμενες δόσεις, έχει γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την μείωση των συμπτωμάτων και των παροξυσμών του άσθματος, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με εκείνες που προκαλούνται από τη συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες των Σαλμετερόλη/ Προπιονική φλουטיκαζόνη σε άσθμα

Μία μελέτη διάρκειας 12 μηνών (Επιτυγχάνοντας τον βέλτιστο έλεγχο του άσθματος - Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), σε 3416 ενήλικες και εφήβους ασθενείς με επίμονο άσθμα, σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη έναντι της μονοθεραπείας με εισπνεόμενο γλυκοκορτικοστεροειδές (προπιονική φλουטיκαζόνη), με σκοπό να διερευνηθεί εάν οι στόχοι της αντιμετώπισης του άσθματος είναι εφικτοί. Η θεραπεία αυξανόταν σταδιακά κάθε 12 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί 'ο πλήρης έλεγχος' ** ή μέχρι να χορηγηθεί η μέγιστη δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Η μελέτη GOAL έδειξε ότι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη πέτυχαν έλεγχο του άσθματος, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και αυτός ο έλεγχος επιτεύχθηκε με χαμηλότερη δόση γλυκοκορτικοστεροειδούς.

*Επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα επιτεύχθηκε γρηγορότερα με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη από ότι μόνο με μονοθεραπεία εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Ο χρόνος θεραπείας για την επίτευξη της πρώτης ατομικής επαρκώς ελεγχόμενης εβδομάδας για το 50% των ασθενών ήταν 16 ημέρες με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη, συγκριτικά με τις 37 ημέρες για την ομάδα

μονοθεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Στην υποομάδα των ασθματικών που δεν είχαν ξαναπάρει στεροειδή, ο χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς ελεγχόμενης εβδομάδας ήταν 16 ημέρες με θεραπεία σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη, συγκριτικά με τις 23 ημέρες που χρειάστηκαν για τη μονοθεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν:

Ποσοστό Ασθενών που πέτυχαν *Επαρκώς ελεγχόμενο (ΕΕ) και **Πλήρως ελεγχόμενο (ΠΕ) Άσθμα σε διάστημα 12 μηνών				
Θεραπεία πριν τη μελέτη	Σαλμετερόλη/Προπιονική Φλουτικαζόνη		Προπιονική Φλουτικαζόνη	
	ΕΕ	ΠΕ	ΕΕ	ΠΕ
Χωρίς εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (μόνο SABA)	78%	50%	70%	40%
Χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (<math>\leq 500</math> μικρογραμμάρια BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	75%	44%	60%	28%
Μέτρια δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (>500-1000 μικρογραμμάρια BDP ή ισοδύναμο/ημέρα)	62%	29%	47%	16%
Συνολικά αποτελέσματα για τις 3 ομάδες θεραπειάς	71%	41%	59%	28%

**Επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα:* σε λιγότερο από ή ίσο με 2 μέρες, με βαθμολόγηση των συμπτωμάτων μεγαλύτερη από 1 (το σύμπτωμα που βαθμολογείται με 1: ορίζεται ως 'συμπτώματα για μία σύντομη περίοδο κατά τη διάρκεια της ημέρας'), χρήση SABA (β_2 -διεγερτών βραχείας δράσης) σε λιγότερο από ή ίσο με 2 ημέρες και σε λιγότερο από ή ίσο με 4 περιπτώσεις/εβδομάδα, μεγαλύτερη από ή ίσο με το 80% της προβλεπόμενης μέγιστης πρωινής εκπνευστικής ροής, χωρίς νυκτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.

***Πλήρης έλεγχος του άσθματος:* χωρίς συμπτώματα, χωρίς χρήση SABA, μεγαλύτερη από ή ίσο με το 80% της προβλεπόμενης μέγιστης πρωινής εκπνευστικής ροής, χωρίς νυκτερινές αφυπνίσεις, χωρίς παροξυσμούς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η χορήγηση του σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη 50/100 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα μπορεί να οριστεί ως αρχική θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μέτριο επίμονο άσθμα, για τους οποίους ο γρήγορος έλεγχος του άσθματος θεωρείται ουσιώδης (βλ. παράγραφο 4.2).

Μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη, σε 318 ασθενείς με επίμονο άσθμα ηλικίας ≥ 18 ετών, αξιολόγησε την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της χορήγησης δύο εισπνοών δύο φορές την ημέρα (διπλάσια δόση) σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη για δύο εβδομάδες. Η μελέτη έδειξε ότι ο διπλασιασμός των εισπνοών κάθε περιεκτικότητας των σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη μέχρι και 14 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μια μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους β -διεγέρτες (τρόμος, 1 ασθενής [1%] έναντι 0, αίσθημα παλμών; 6 [3%] έναντι 1 [$<1\%$], μυϊκές κράμπες; 6 [3%] έναντι 1 [$<1\%$]) και μία παρόμοια αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή, (π.χ μολiniaση στο στόμα, 6 [6%] έναντι 16 [8%], βράγχος φωνής, 2 [2%] έναντι 4 [2%], συγκριτικά με μία εισπνοή δύο φορές την ημέρα. Η μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους β -διεγέρτες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο γιατρός εξετάζει το ενδεχόμενο διπλασιασμού της δόσης των σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη σε ενήλικες ασθενείς, που χρειάζονται επιπρόσθετη βραχυχρόνια (μέχρι 14 ημέρες) εισπνεόμενη θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή.

Άσθμα

Μελέτη SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Η μελέτη (SMART) ήταν μια αμερικανική μελέτη 28 εβδομάδων που αξιολόγησε την ασφάλεια της σαλμετερόλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προσθήκη στη συνήθη θεραπεία σε ενήλικες και έφηβους. Παρότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του συνδυασμένου αριθμού θανάτων που σχετίζονταν με το αναπνευστικό και των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων που σχετίζονταν με την αναπνευστικό, η μελέτη έδειξε σημαντική αύξηση των θανάτων που σχετίζονταν με το άσθμα σε ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη (13 θάνατοι από 13.176 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σαλμετερόλη έναντι 3 θανάτων από 13.179 ασθενείς με εικονικό φάρμακο). Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την επίδραση της ταυτόχρονης χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και μόνο το 47% των ασθενών ανέφερε χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη της μελέτης.

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σαλμετερόλης- προπιονικής φλουτικαζόνης έναντι της προπιονικής φλουτικαζόνης μόνο στο άσθμα

Δύο πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων διεξήχθησαν για να συγκριθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σαλμετερόλης- προπιονικής φλουτικαζόνης έναντι της προπιονικής φλουτικαζόνης μόνο, μία σε ενήλικες και εφήβους (μελέτη AUSTRI) και η άλλη σε παιδιά 4-11 ετών (μελέτη VESTRI). Και στις δύο μελέτες, οι συμμετέχοντες είχαν μέτριο έως σοβαρό επίμονο άσθμα με ιστορικό νοσηλείας λόγω άσθματος ή κρίση άσθματος το προηγούμενο έτος. Ο πρωταρχικός στόχος κάθε μελέτης ήταν να καθοριστεί εάν η προσθήκη LABA στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (σαλμετερόλη- προπιονική φλουτικαζόνη) ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (προπιονικής φλουτικαζόνης) μόνο, όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ασθματικών συμβαμάτων (νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα, ενδοτραχειακή διασωλήνωση και θάνατος). Ένας δευτερεύων στόχος αποτελεσματικότητας αυτών των μελετών ήταν να εκτιμηθεί κατά πόσον ο συνδυασμός ICS/LABA (σαλμετερόλη- προπιονική φλουτικαζόνη) ήταν ανώτερος από τη θεραπεία με ICS (προπιονικής φλουτικαζόνης) μόνο όσον αφορά την σοβαρή ασθματική κρίση (που ορίζεται ως επιδείνωση του άσθματος που απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες ή νοσηλεία στο νοσοκομείο ή επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω άσθματος που απαιτούσε συστηματικά κορτικοστεροειδή).

Συνολικά 11.679 και 6.208 άτομα τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία στις μελέτες AUSTRI και VESTRI, αντίστοιχα. Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας, επιτεύχθηκε μη κατωτερότητα και στις δύο μελέτες (βλέπε Πίνακα παρακάτω).

Σοβαρά συμβάματα σχετιζόμενα με το άσθμα στις κλινικές μελέτες AUSTRI και VESTRI διάρκειας 26 εβδομάδων

	AUSTRI		VESTRI	
	Σαλμετερόλη- Προπιονική φλουטיκαζόνη (n = 5.834)	Προπιονική φλουטיκαζόνη μόνο (n = 5.845)	Σαλμετερόλη - Προπιονική φλουטיκαζόνη (n = 3.107)	Προπιονική φλουטיκαζόνη μόνο (n = 3.101)
Σύνθετο καταληκτικό σημείο (Νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα, ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή θάνατος)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Σαλμετερόλη -FP/FP Ανολογία κινδύνου (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Θάνατος	0	0	0	0
Νοσηλεία σχετιζόμενη με άσθμα	34	33	27	21
Ενδοτραχειακή διασωλήνωση	0	2	0	0

^a Εάν η προκύπτουσα ανώτερη εκτίμηση 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο ήταν μικρότερη από 2,0, τότε το συμπέρασμα ήταν μη κατωτερότητα.

^b Εάν η προκύπτουσα ανώτερη εκτίμηση 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο ήταν μικρότερη από 2,675, τότε το συμπέρασμα ήταν μη κατωτερότητα.

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου μέχρι την πρώτη κρίση άσθματος για τη σαλμετερόλη-FP σε σχέση με την FP και στις δύο μελέτες, ωστόσο μόνο η AUSTRI έδειξε στατιστική σημαντικότητα

	AUSTRI		VESTRI	
	Σαλμετερόλη- Προπιονική φλουטיκαζόνη (n = 5.834)	Προπιονική φλουטיκαζόνη μόνο (n = 5.845)	Σαλμετερόλη - Προπιονική φλουטיκαζόνη (n = 3.107)	Προπιονική φλουטיκαζόνη μόνο (n = 3.101)
Αριθμός ατόμων με κρίση άσθματος	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Σαλμετερόλη- Προπιονική φλουטיκαζόνη/ Προπιονική φλουטיκαζόνη Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Σε μια μελέτη SAM101667, σε 158 παιδιά ηλικίας 6 έως 16 ετών με συμπτωματικό άσθμα, ο συνδυασμός σαλμετερόλης/ προπιονικής φλουטיκαζόνης ήταν εξίσου αποτελεσματικός για το διπλασιασμό της δόσης της προπιονικής φλουτικαζόνης, αναφορικά με τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της πνευμονικής λειτουργίας. Αυτή η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να διερευνήσει την επίδραση του συνδυασμού αυτού στους παροξυσμούς του άσθματος.

Σε μια μελέτη που τυχαιοποιήθηκαν παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών [n = 428], η σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη Diskus® (50/100 μικρογραμμάρια, μία εισπνοή δύο φορές την ημέρα) συγκρίθηκε με τη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουטיκαζόνη MDI (25/50 μικρογραμμάρια, δύο εισπνοές δύο φορές την ημέρα) σε μια περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή, από την αρχική τιμή της μέσης μέγιστης πρωινής εκπνευστικής ροής για τις Εβδομάδες 1-12 ήταν 37.7L/min στην ομάδα που έπερνε Diskus® και 38.6L/min στην ομάδα που έπερνε MDI. Επίσης, βελτιώσεις παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες, στην κατ'επίκληση θεραπεία και στις ημέρες και νύχτες ελεύθερες συμπτωμάτων.

Μια πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων διεξήχθη για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσομετρημένων εισπνοών σαλμετερόλης- προπιονικής φλουטיκαζόνης (25/50 μικρογραμμάρια, 1 ή 2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα) συγκριτικά με τη προπιονική φλουטיκαζόνη (50 μικρογραμμάρια, 1 ή 2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα) μόνο σε Ιάπωνες παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών) με παιδικό βρογχικό άσθμα. Η ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας με δόσομετρημένες εισπνοές σαλμετερόλης- προπιονικής φλουטיκαζόνης (25/50 μικρογραμμάρια, 1 ή 2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα) αξιολογήθηκε για ανοιχτή συμπληρωματική θεραπεία, περιόδου 16 εβδομάδων. Ενενήντα ένα τοις εκατό (136/150) και 88% (132/150) τυχαιοποιημένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σαλμετερόλη- προπιονική φλουטיκαζόνη και μόνο προπιονική φλουטיκαζόνη, αντίστοιχα, ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η μελέτη απέτυχε να επιτύχει τον αρχικό ορισμένο στόχο αποτελεσματικότητας της μέσης μεταβολής από το σημείο αναφοράς της συνολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων άσθματος (διπλά τυφλή περίοδος). Δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή υπέρ της σαλμετερόλης- προπιονικής φλουטיκαζόνης σε σύγκριση με την προπιονική φλουטיκαζόνη (95% CI [-2.47; 0.54], p=0.206). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της σαλμετερόλης- προπιονικής φλουטיκαζόνης και της προπιονικής φλουטיκαζόνης μόνο (διπλή τυφλή περίοδος 8 εβδομάδων). Επιπλέον, δεν εντοπίστηκαν νέες συστάσεις με τη χορήγηση σαλμετερόλης- προπιονικής φλουטיκαζόνης στην ανοιχτή συμπληρωματική μελέτη των 16 εβδομάδων. Δεν υπήρξαν θάνατοι ασθενών. Είναι δύσκολο να γίνει μια σίγουρη διάγνωση του άσθματος σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και νεότερων, συνεπώς είναι δύσκολο να επιτευχθούν συμπεράσματα. Η σαλμετερόλη- προπιονική φλουטיκαζόνη δεν έχει εγκριθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών.

Φάρμακα που περιέχουν προπιονική φλουטיκαζόνη στο άσθμα κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης

Μια επιδημιολογική αναδρομική μελέτη παρατήρησης κοόρτης που χρησιμοποίησε ηλεκτρονικά αρχεία υγείας από το Ηνωμένο Βασίλειο διεξήχθη για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης Μείζονων Συγγενών Δυσπλασιών (ΜΣΔ) μετά την έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη μόνο και σε σαλμετερόλη- προπιονική φλουטיκαζόνη συγκριτικά με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή που δεν περιείχαν προπιονική φλουטיκαζόνη. Δεν υπήρχε εικονικό φάρμακο σε αυτή τη μελέτη.

Εντός της ομάδας των 5362 ασθματικών που έλαβαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, διαγνώστηκαν 131 ΜΣΔ. Από τους 1612 (30%) που εκτέθηκαν σε προπιονική φλουטיκαζόνη ή σε σαλμετερόλη- προπιονική φλουטיκαζόνη διαγνώστηκαν 42 ΜΣΔ. Η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων για ΜΣΔ που διαγνώστηκαν κατά το 1^ο έτος ήταν 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) για γυναίκες με μέτριο άσθμα που είχαν εκτεθεί σε προπιονική φλουטיκαζόνη έναντι αυτών που δεν εκτέθηκαν σε προπιονική φλουטיκαζόνη και 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) για γυναίκες με σημαντικό έως σοβαρό άσθμα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ΜΣΔ μετά την έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε προπιονική φλουטיκαζόνη μόνο έναντι της σαλμετερόλης- προπιονική φλουטיκαζόνη. Οι απόλυτοι κίνδυνοι για ΜΣΔ σε όλα τα στάδια της βαρύτητας του άσθματος κυμαίνονταν από 2,0 έως 2,9 ανά 100 κηφίσεις που εκτέθηκαν σε προπιονική φλουטיκαζόνη και είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μελέτη 15.840 κηφίσεων που δεν είχαν εκτεθεί σε θεραπεία άσθματος στην Ερευνητική Βάση Δεδομένων Γενικής Πρακτικής (2,8 περιπτώσεις ΜΣΔ ανά 100 κηφίσεις).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όταν η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό δια εισπνοής, η φαρμακοκινητική του κάθε συστατικού ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε όταν τα φάρμακα χορηγήθηκαν ξεχωριστά. Συνεπώς από φαρμακοκινητικής άποψης κάθε συστατικό μπορεί να εξετασθεί ξεχωριστά.

Σαλμετερόλη

Η σαλμετερόλη δρα τοπικά στους πνεύμονες και επομένως τα επίπεδα της στο πλάσμα δεν είναι ενδεικτικά της θεραπευτικής της δράσης. Επί πλέον τα υπάρχοντα στοιχεία φαρμακοκινητικής της σαλμετερόλης είναι περιορισμένα, λόγω τεχνικών δυσκολιών του προσδιορισμού της στο πλάσμα εξ αιτίας των χαμηλών συγκεντρώσεων της στο πλάσμα μετά από εισπνοές σε θεραπευτικές δόσεις (περίπου 200 picograms/ml ή λιγότερο).

Προπιονική φλουטיκαζόνη

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης εισπνεόμενης προπιονικής φλουτικαζόνης σε υγιή άτομα ποικίλει μεταξύ περίπου 5 έως 11% της αναγραφόμενης δόσης ανάλογα με τη συσκευή εισπνοών που χρησιμοποιείται. Σε ασθενείς με άσθμα έχει παρατηρηθεί μικρότερος βαθμός συστηματικής έκθεσης σε εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη.

Η συστηματική απορρόφηση λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω των πνευμόνων και είναι αρχικά ταχεία και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το υπόλοιπο της εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταπίνεται, αλλά συνεισφέρει ελάχιστα στη συστηματική έκθεση λόγω χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και προσυστηματικού μεταβολισμού, με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος να είναι μικρότερη από 1%. Υπάρχει γραμμική αύξηση στη συστηματική έκθεση με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης.

Η κατανομή της προπιονικής φλουτικαζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κάθαρση πλάσματος (1150ml/min), μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300 L) και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8 ωρών.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 91%.

Η προπιονική φλουτικαζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η κύρια οδός αποβολής είναι ο μεταβολισμός της σε έναν αδρανή μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος, από το ενζυμικό σύστημα CYP3A4 του κυττοχρώματος P450. Άλλοι μη ταυτοποιημένοι μεταβολίτες βρίσκονται επίσης στα κόπρανα.

Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι αμελητέα. Λιγότερο από 5% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως σαν μεταβολίτες. Το κύριο μέρος της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα σαν μεταβολίτες και αμετάβλητο φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η επίδραση θεραπείας 21 ημερών με εισπνεόμενη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη 25/50 μικρογραμμάρια (2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα με ή χωρίς αεροθάλαμο) ή με σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη Diskus 50/100 μικρογραμμάρια (1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα) αξιολογήθηκε σε 31 παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών με ήπιο άσθμα. Η συστηματική έκθεση στη προπιονική φλουτικαζόνη ήταν παρόμοια για τη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη με αεροθάλαμο (107pg hr/mL [95% CI: 45,7, 252,2]) και τη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη Diskus (138pg hr/mL [95% CI: 69,3, 273,2]), αλλά χαμηλότερη για την εισπνεόμενη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη (24pg hr/mL [95% CI: 9,6, 60,2]). Η συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη ήταν παρόμοια για την εισπνεόμενη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη, τη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη με αεροθάλαμο και τη σαλμετερόλη/ προπιονική φλουτικαζόνη Diskus (126 pg hr/mL [95% CI: 70, 225], 103 pg hr/mL [95% CI: 54, 200] και 110 pg hr/mL [95% CI: 55, 219] αντίστοιχα).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μόνα ζητήματα ασφάλειας για ανθρώπινη χρήση, τα οποία απορρέουν από μελέτες σε ζώα με ξεχωριστή χορήγηση της σαλμετερόλης και της προπιονικής φλουτικαζόνης, ήταν επιδράσεις που συνδέονταν με τη μεγιστοποίηση των φαρμακολογικών δράσεων.

Σε μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα, τα γλυκοκορτικοστεροειδή απεδείχθη ότι προκαλούν δυσπλασίες (λυκόστομα, διαμαρτίες της σκελετικής διάπλασης). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των πειραμάτων στα ζώα δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον άνθρωπο, στις συνιστώμενες δόσεις. Σε μελέτες σε ζώα με σαλμετερόλη παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα μόνο σε υψηλά επίπεδα έκθεσης. Μετά από συγχορήγηση, ευρέθη αυξημένη συχνότητα μετατόπισης της ομφαλικής αρτηρίας και ατελής οστεοποίηση του ινιακού οστού, σε αρουραίους, σε δόσεις που σχετίζονται με γνωστές διαμαρτίες της διάπλασης που προκαλούνται από τα γλυκοκορτικοστεροειδή. Ούτε η ζιναφοϊκή σαλμετερόλη ούτε η προπιονική φλουτικαζόνη έχουν δείξει πιθανότητες γενετικής τοξικότητας.

Το προωθητικό norflurane δεν περιέχει CFC και έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει τοξική δράση σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις ατμών, κατά πολύ υψηλότερες από αυτές που αναμένεται να χρησιμοποιούν οι ασθενείς, σε ένα μεγάλο εύρος πειραματόζωων τα οποία εκτέθηκαν καθημερινά για περίοδο δύο ετών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προωθητικό αέριο:
norflurane (HFA 134a)
αιθανόλη, άνυδρη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Το κάνιστρο περιέχει υγρό υπό πίεση. Να μην εκτίθεται σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 50°C και να προστατεύεται από την άμεση έκθεσή του στο ηλιακό φως. Ο περιέκτης δεν πρέπει να τρυπηθεί ή να καεί, ακόμα και αν φαινομενικά είναι άδειος.

Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται υπό πίεση σε κάνιστρα, η θεραπευτική δράση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν το κάνιστρο είναι κρύο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη <και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση>

Το ενιαίωμα περιέχεται σε ένα εσωτερικά επικαλυμμένο με πολυμερές φθοριωμένου αιθυλενίου / προπυλενίου (FEP) κάνιστρο (περιέκτη) των 16ml υπό πίεση, από κράμα αλουμινίου, σφραγισμένο με μία δοσομετρική βαλβίδα. Τα κάνιστρα εφαρμόζονται σε λευκούς πλαστικούς ενεργοποιητές που

έχουν ενσωματωμένο ατομικό επιστόμιο εκνέφωσης, το οποίο κλείνει με μωβ ή μπορντό πώμα. Ο ενεργοποιητής έχει ενσωματωμένο δοσομετρητή, ο οποίος δείχνει πόσες δόσεις φαρμάκου έχουν απομείνει. Ο αριθμός φαίνεται μέσω ενός παραθύρου στο πίσω μέρος του πλαστικού ενεργοποιητή. Κάθε κάνιστρο υπό πίεση αποδίδει 120 εισπνοές.

Οι συσκευές διατίθενται σε χάρτινη συσκευασία που περιέχει:

1 συσκευή εισπνοής x 120 δοσομετρημένες δόσεις

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης <και άλλος χειρισμός>

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Mylan S.A.S., 117 allée des parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ - Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος, 17456, Ελλάδα, Τηλ: 210-99 36 410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(25+125) mcg/dose: 59075/17/29-01-2018

(25+250) mcg/dose: 49517/17/29-01-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιουνίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Τα Diskus, Accuhaler και Volumatic αποτελούν καταχωρημένα εμπορικά σήματα του ομίλου εταιρειών της GlaxoSmithKline group of companies.

Το AeroChamber Plus αποτελεί καταχωρημένο εμπορικό σήμα της εταιρείας Trudell Medical International.