

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serkep 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
Serkep 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (venttiilistä vapautunut) sisältää:

25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 125 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 110 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 220 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,73 mg alkoholia (etanolia) per inhalaatioannos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio.

Säiliössä oleva suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista.

Säiliö on sovitettuna valkoiseen muoviseen annostelijaan, jossa on sumutinaukko ja vaaleanvioletti suojakorkki.

Säiliö on sovitettuna valkoiseen muoviseen annostelijaan, jossa on sumutinaukko ja viininpunainen suojakorkki.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Serkep on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon silloin, kun lääkitys yhdistelmävalmisteella (pitkävaikutteinen  $\beta_2$ -agonisti ja glukokortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloituilla glukokortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla  $\beta_2$ -agonisteilla

tai

- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan käytettäessä samaan aikaan sekä inhaloitua glukokortikosteroidia että pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Serkep on tarkoitettu vain vähintään 18-vuotiaille aikuisille.

Serkep-valmistetta ei ole tarkoitettu 12-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille eikä 13–17-vuotiaille nuorille.

### Annostus

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Huom: Serkep-valmisteesta on saatavana vain kahta vahvuutta; Muista markkinoilla olevista näitä kahta vaikuttavaa ainetta sisältävistä yhdistelmävalmisteista poiketen Serkep-valmisteesta ei ole saatavana vahvuutta, joka sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.** Jos inhaloitavan glukokortikosteroidin annosta on pienennettävä alle 125 mikrogrammaan, on siirryttävä käyttämään toista salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa glukokortikosteroidia.

**Jos muun yhdistelmävalmisteen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa glukokortikosteroidia.** Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia pikemmin kuin inhaloitavaa glukokortikosteroidia yksinään, voidaan yhdistelmävalmisteen pienintä vahvuutta ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Serkep-valmistetta ei pidä käyttää lievää astmaa sairastaville potilaille. Serkep-valmistetta voidaan harkita potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma, mutta vain, jos pienemmän annoksen glukokortikosteroidia sisältävä valmiste ei riitä oireiden hallintaan.

Potilaille tulee antaa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopiva annos  $\beta_2$ -agonistia ja/tai glukokortikosteroidia.

### Suosittelut annokset

*Vähintään 18-vuotiaat aikuiset*

- Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 125 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

**tai**

- **Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.**

Lyhyttä hoitokokeilua salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävällä yhdistelmävalmisteella voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmavirtauksen pienentymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on kaksi inhalaatiota (25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa. **Huom: Serkep-valmisteesta ei ole saatavana vahvuutta, joka sisältäisi näitä vaikuttavia aineita pienimpänä markkinoilla olevana vahvuutena. Siksi aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma, ylläpitohoidon alkuvaiheessa on määrättävä muuta salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa glukokortikosteroidia.** Astman oireiden saaminen hallintaan saattaa edellyttää inhaloitavan glukokortikosteroidin annoksen suurentamista. Kun oireet on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja inhaloitavaan glukokortikosteroidin annosta pienentää pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät hyvin hallinnassa. Voidaan harkita lääkityksen vähentämistä pelkkään inhaloitavaan glukokortikosteroidiin yhdistelmävalmisteen pienimmän vahvuuden sijasta. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty aloitushoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava glukokortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Serkep-valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. On suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava glukokortikosteroidiannos ennen kuin mitään yhdistelmävalmistetta käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

#### *Pediatriset potilaat*

Serkep-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten ja 13–17-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Serkep-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joilla on tai joilla todennäköisesti voi olla vaikeuksia koordinoida sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa, suositellaan AeroChamber Plus<sup>®</sup>-tilajatkkeen käyttöä Serkep-annossumuttimen kanssa. **Serkep-annossumuttimen kanssa saa käyttää vain AeroChamber Plus<sup>®</sup>-tilajatketta. Serkep-annossumuttimen kanssa ei saa käyttää muita tilajatkeita, eikä tilajatketta saa vaihtaa toiseen malliin.**

Potilaita tulee opastaa inhalaatiosumutteen ja tilajatkkeen oikeassa käytössä, ja käyttötapa tulee tarkistaa sen varmistamiseksi, että hengitettävää lääkettä menee keuhkoihin optimaalisesti. **Potilaiden tulee käyttää suositeltua tilajatkettyyppiä. Vaihtaminen tilajatkesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).**

Annos on aina titrattava matalimmaksi tehokkaaksi annoksesi, kun aiemmin muuta valmistetta ja tilajatketta käyttäneet potilaat siirtyvät käyttämään Serkep-valmistetta joko AeroChamber Plus<sup>®</sup>-tilajatkkeen kanssa tai ilman sitä.

#### *Erytisyryhmät:*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

## Antotapa

Inhalaatioon.

### Annossumuttimen käyttöohje

Potilaita on neuvottava käyttämään annossumutinta oikein (ks. pakkausseloste).

Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten istua tai seistä.

Annossumutin on suunniteltu käytettäväksi pystysuorassa asennossa.

Annossumuttimen testaaminen:

Ennen kuin potilas käyttää annossumutinta ensimmäisen kerran, hänen täytyy varmistaa, että se toimii oikein. Suokappale irrotetaan puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta ja annossumuttimesta pidetään kiinni peukalolla ja etusormella niin, että peukalo on suokappaleen alapuolella. Annossumutinta ravistetaan kunnolla, suokappale suunnataan itsestä pois päin ja ilmaan vapautetaan annos painamalla säiliötä napakasti. Vaiheet toistetaan vähintään kolme kertaa, kunnes annoslaskimessa näkyy lukema 120. Annossumutinta on ravistettava aina ennen kuin sumuteannos vapautetaan.

Jos annossumutin on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin tai jos annossumutin on hyvin kylmä (alle 0 °C), suokappaleen suojuus irrotetaan, annossumutinta ravistetaan kunnolla ja kaksi annosta vapautetaan ilmaan.

Joka kerta kun annossumutin aktivoidaan, annoslaskimen lukema pienenee yhdellä.

Annossumuttimen käyttö

1. Poista suokappaleen suojuus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Tarkista, että annossumuttimen sisä- tai ulkopuolella tai suokappaleessa ei ole irrallisia roskia.
3. Ravista annossumutinta kunnolla. Näin varmistat, että mahdolliset roskat irtoavat ja että annossumuttimen sisältö sekoittuu tasaisesti.
4. Pidä annossumutinta pystysuorassa peukalon ja etusormen välissä siten, että peukalo on suokappaleen alapuolella.
5. Hengitä ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Vie sen jälkeen suokappale suuhun hampaiden väliin ja sulje huulet kunnolla sen ympärille. Älä pure suokappaletta.
6. Aloita hidas, syvä sisäänhengitys. Paina sisäänhengityksen alussa metallisäiliötä napakasti, jolloin lääkeannos vapautuu, ja jatka syvää sisäänhengitystä.
7. Pidätä hengitystä, ota annossumutin pois suusta ja irrota sormi metallisäiliön päältä. Pidätä hengitystä edelleen niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
8. Pidä annossumutin pystyssä ja odota noin puoli minuuttia, ennen kuin otat toisen inhalaation. Toista vaiheet 3–7.
9. Aseta suokappaleen suojuus heti paikalleen oikeassa asennossa. Paina se kiinni niin, että se asettuu paikalleen. Tähän ei tarvitse käyttää voimaa; suojuksen pitäisi naksahda paikalleen.

## TÄRKEÄÄ

Käy läpi kohtien 5, 6 ja 7 toimenpiteet kaikessa rauhassa. On tärkeää, että aloitat mahdollisimman hitaan sisäänhengityksen juuri ennen annossumuttimen käyttöä. Voit harjoitella inhalaatiotekniikkaa peilin edessä. Jos annossumuttimen päältä tai suupielistä tulee "sumua", aloita uudelleen kohdasta 3.

Potilaiden tulisi huuhtoa suu vedellä ja sylkeä vesi pois ja/tai harjata hampaat jokaisen lääkeannoksen jälkeen. Tämä minimoi suun ja nielun kandidiaasin (sammaksen) ja äänen käheytymisen riskiä.

On hyvä hankkia uusi annossumutin, kun laskimessa on lukema 20. Laskin pysähtyy asennossa 0, jolloin kaikki sumuteannokset on käytetty. Annossumutin on vaihdettava uuteen, kun laskimen lukema on 0.

Laskimen numeroita ei pidä yrittää muuttaa eikä laskinta pidä irrottaa metallisäiliöstä. Laskin on kiinnitetty pysyvästi metallisäiliöön eikä sen lukemaa voi asettaa uudelleen.

Puhdistaminen (yksityiskohtaiset ohjeet myös pakkausselosteessa):

Annossumutin pitää puhdistaa vähintään kerran viikossa.

1. Irrota suokappaleen suojus.
2. Älä irrota metallisäiliötä muovisesta annostelijasta.
3. Pyyhi suokappaleen sisä- ja ulkopuoli ja muovinen annostelija kuivalla kangas- tai paperiliinalla.
4. Aseta suokappaleen suojus takaisin paikalleen oikeassa asennossa. Tähän ei tarvitse käyttää voimaa; suojuksen pitäisi naksahda paikalleen.

**ÄLÄ PESE MITÄÄN ANNOSSUMUTTIMEN OSIA VEDELLÄ TAI PANE NIITÄ VETEEN.**

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuuttien astmaoireiden hoitoon. Siksi potilaalla tulisi olla käytettävissään nopea- ja lyhytvaikutteinen bronkodilaattori ja potilasta tulisi kehottaa pitämään tätä inhalaattoria aina mukanaan akuuttien astma-kohtausten lievitystä varten.

Potilaille ei pidä aloittaa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä-lääkitystä pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Serkep-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kohtauslääkkeen (lyhytvaikutteisten bronkodilaattorien) käytön lisääntyminen tai heikentynyt vaste kohtauslääkkeelle on merkki astman vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta. Tällöin lääkärin tulisi arvioida potilaan tila.

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen ja potilaan hoito on kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin pitää harkita glukokortikosteroidiannoksen lisäämistä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. On käytettävä pienintä salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän yhdistelmävalmisteen annosta (jolloin voidaan joutua vaihtamaan toiseen salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävään yhdistelmävalmisteseen, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa glukokortikosteroidia) (ks. kohta 4.2).

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmähoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa.

Muiden glukokortikosteroidia sisältävien inhalaatiovalmisteiden tavoin erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta potilaille, joilla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi tai sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää, ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epäsäännöllinen lyöntirytm, ja potilaille, joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu, joskin hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä flutikasonipropionaattia potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulisi hoitaa välittömästi. Tällöin Serkep-valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

$\beta_2$ -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Kaikki inhaloidut glukokortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä glukokortikosteroideja. Mahdollisia glukokortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevasta alaotsikosta ”*Pediatriset potilaat*” tietoa inhaloitavien glukokortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua glukokortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla päästään tehokkaaseen astman hallintaan.**

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla glukokortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaiskuoren lamaan ja akuuttiin lisämunuaiskuoren kriisiin. Hyvin harvinaisina tapauksina on esiintynyt lisämunuaiskuoren lamaa ja akuuttia lisämunuaiskuoren kriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio tai nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat

tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla anoreksia, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen glukokortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Koska salmeterolin ja flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkojen kautta, tilajatkkeen käyttö inhalaatiosumutteen kanssa voi lisätä keuhkoihin tulevan lääkkeen määrää. On huomattava, että tämä voi lisätä systeemisten haittavaikutusten määrää. Kerta-annoksen farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonipropionaatille saattaa jopa kaksinkertaistua käytettäessä salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta AeroChamber Plus® -tilajatkkeen kanssa verrattuna Volumatic®-tilajatkkeen käyttöön.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin vaikutusten pitäisi vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta oraalista steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneestä lisämunuaiskuoren toimintareservistä aiheutuva riski säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Myös potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia glukokortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista glukokortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaiskuoren vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen glukokortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat. Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5.).

3-vuotisessa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavia potilaita koskeneessa tutkimuksessa raportoitiin, että alempia hengitystietulehduksia (erityisesti keuhkokuumetta ja bronkiittia) oli enemmän potilailla, jotka saivat salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta Diskuksella®/Accuhalerilla® annettuna, kuin potilailla, jotka saivat plaseboa (ks. kohta 4.8). 3-vuotisessa COPD-tutkimuksessa suurin riski saada keuhkokuume oli iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joiden painoindeksi oli pieni ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), ja potilailla, joiden tauti oli hyvin vaikea ( $\text{FEV}_1 < 30 \%$  viitearvosta), riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat. Hoitavien lääkäreiden tulee pitää mielessä keuhkokuumeen ja muiden alempien hengitystieinfektioiden mahdollisuus, koska näiden infektioiden oireet ovat usein samanlaisia kuin COPD:n pahenemisen oireet. Jos potilaalla, jolla on vaikea COPD, on ollut keuhkokuume, Serkep-hoito on uudelleenarvioitava. Serkep-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu COPD-potilailla, ja siksi Serkep-valmistetta ei ole tarkoitettu COPD-potilaiden hoitoon.

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Serkep-valmisteen kanssa lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) esiintyvyyttä. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti  $\geq 1000$  mikrogrammaa vuorokaudessa) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmaantua varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, akuutti

Addisonin kriisi ja lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle tulisi harkita lähetettä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitua glukokortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Hengitettävän glukokortikosteroidin annos tulisi pienentää pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pidetään tehokkaasti hallinnassa. Huom: Serkep-valmisteesta on saatavana vain kahta vahvuutta; Siitä ei ole saatavana vahvuutta, joka sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia ja jota määrättäisiin lapsille. Serkep-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten tai 13–17-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole valmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Serkep-valmisteen käyttöä ei toistaiseksi suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja aikuisille (ks. kohta 4.2).**

Serkep sisältää etanolia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,73 mg alkoholia (etanolia) per inhalaatio, joka vastaa 12 mg/ml. Lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulisi välttää hoidettaessa potilaita, joilla on astma, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä.  $\beta_2$ -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astma-kohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

Muiden beeta-adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus.

##### Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloidulta flutikasonipropionaatilta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden odotetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten glukokortikosteroidien haittavaikutusriski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itakonatsolin, kobisistaattia sisältävien valmisteiden ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien kuten erytromysiinin yhteiskäytön odotetaan myös lisäävän systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin

mahdollinen suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

## Salmeteroli

### Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen  $C_{max}$  ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

Verenpaineessa, pulssissa, veren glukoosi- tai kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Ketokonatsolin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

### Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa kuuden vuorokauden ajan sai 15 terveelle vapaaehtoiselle aikaan pientä, mutta tilastollisesti ei merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen  $C_{max}$  ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 raskautta) ei osoita salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla olevan sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta  $\beta_2$ -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Serkep-valmistetta tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koituva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia tulee käyttää pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, joka tarvitaan riittävään astmaoireiden hallintaan.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit ihmisillä rintamaitoon.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että salmeteroli ja flutikasonipropionaatti ja niiden metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Riskiä imetettävälle vastasyntyneille/pienille lapsille ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Serkep-hoito, sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

### Hedelmällisyys

Ihmistä ei ole saatavilla tietoa. Eläinkokeissa ei kuitenkaan havaittu salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Serkep-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### 4.8 Haittavaikutukset

Koska Serkep sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, on odotettavissa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia kuin käytettäessä kumpaakin lääkettä yksin. Näiden kahden valmisteen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen  $\geq 1/10$ , yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , melko harvinainen  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , harvinainen  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutusten ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Plaseboryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Infektiot	suun ja nielun kandidiaasi	yleinen
	keuhkokuume	yleinen <sup>1,3</sup>
	keuhkoputkitulehdus	yleinen <sup>1,3</sup>
	ruokatorven kandidiaasi	harvinainen
Immuunijärjestelmä	ylherkkyysreaktiot, jotka ilmenevät seuraavasti:	
	ihon ylherkkyysreaktiot	melko harvinainen
	angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	harvinainen
	hengitysoireet (dyspnea)	melko harvinainen
	hengitysoireet (bronkospasmi)	harvinainen
anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	harvinainen	
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	harvinainen <sup>4</sup>

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia hyperglykemia	yleinen <sup>3</sup> melko harvinainen <sup>4</sup>
Psyykkiset häiriöt	ahdistus unihäiriöt käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla) masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	melko harvinainen melko harvinainen harvinainen tuntematon
Hermosto	päänsärky vapina	hyvin yleinen <sup>1</sup> melko harvinainen
Silmät	kaihi glaukooma näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	melko harvinainen harvinainen <sup>4</sup> tuntematon
Sydän	sydämen tykyttely takykardia rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys) eteisvärinä angina pectoris	melko harvinainen melko harvinainen harvinainen melko harvinainen melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nasofaryngiitti kurkun ärsytys äänen käheys/dysfonia sinuiitti paradoksinen bronkospasmi	hyvin yleinen <sup>2,3</sup> yleinen yleinen yleinen <sup>1, 3</sup> harvinainen <sup>4</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	kontuusio	yleinen <sup>1, 3</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristelu tapaturmaiset murtumat nivelsärky	yleinen yleinen <sup>1, 3</sup> yleinen

	lihassärky	yleinen
--	------------	---------

<sup>1</sup> raportoitu yleisesti plasebolla hoidetussa ryhmässä

<sup>2</sup> raportoitu plasebolla hoidetussa ryhmässä hyvin yleisesti

<sup>3</sup> raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa

<sup>4</sup> ks. kohta 4.4

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

$\beta_2$ -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämen tykyttelyä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulisi hoitaa välittömästi. Tällöin Serkep-valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa joillakin potilailla äänen käheyttä ja suun ja nielun kandidiaasia (sammasta), ja harvemmin ruokatorven kandidiaasia. Sekä äänen käheyteen että suun ja nielun kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä ja/tai hampaiden harjaamisesta Serkep-valmisteen käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Serkep-hoitoa keskeyttämättä.

#### Pediatriset potilaat

Mahdollisia glukokortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapset saattavat myös kokea ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käytöksen muutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ei ole kliinistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta on annettu erikseen.

#### Salmeteroli

Salmeterolin yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Serkep-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen beeta-agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokalemiaa saattaa

myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata. Korvaavan kaliumin antamista tulisi harkita.

#### Flutikasonipropionaatti

**Akuutti:** Akuutti suositeltuja suurempien lääkeannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan väliaikaiseen suppressioon. Häätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimitauksilla.

**Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus:** Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä glukokortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla glukokortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa (ks. kohta 4.4).

Flutikasonipropionaatin sekä akuuteissa että kroonisissa yliannostustapauksissa Serkep-hoitoa tulisi vielä jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkkeineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeineiden kanssa, lukuun ottamatta antikolinergejä, ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Serkep sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Kummankin lääkkeen vaikutusmekanismit on kuvattu alla.

#### *Salmeteroli:*

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia)  $\beta_2$ -adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exosite).

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävä, pidemmän keuhkoputkien laajenemisen, kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten  $\beta_2$ -agonistien suositusannokset.

#### *Flutikasonipropionaatti:*

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suositusannokset saavat keuhkoissa aikaan anti-inflammatorisen glukokortikoidivaikutuksen, jolloin astman oireet ja pahenemisvaiheet lievittyvät vähemmällä haittavaikutuksilla kuin käytettäessä systeemisesti annettavia glukokortikosteroideja.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä suoritettut kliiniset astmatutkimukset*

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan glukokortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Tutkimukseen osallistui 3416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin *\*\*täysin hallintaan* tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää

inhaloitavaa glukokortikosteroidia saaneista potilaista. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä glukokortikosteroidiannoksella.

\*Astman *hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä kuin pelkällä inhaloitavalla glukokortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa glukokortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa glukokortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

<b>Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana</b>				
<b>Lääkitys ennen tutkimusta</b>	<b>Salmeteroli/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Ei inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (> 500–1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Hyvässä hallinnassa oleva astma; oirepistemäärä on ollut suurempi kuin 1 enintään 2 päivän ajan (oirepistemäärä 1 on määritelty seuraavasti: oireita esiintyi lyhytkestoisesti kerran päivässä), lyhytvaikutteisen beeta-agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

\*\*Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/100 mikrogrammaa/annos -yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita aloitushoidoksi potilaille, joilla on keskivaikkea jatkuva astma ja joiden astman saamista nopeasti hallintaan pidetään välttämättömänä (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli 318 potilasta iältään  $\geq 18$  vuotta, joilla oli jatkuva astma, arvioitiin turvallisuutta ja sietoa annettaessa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän yhdistelmän vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan johti pieneen kasvuun beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, palpitaatio; 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %], lihaskouristukset 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %]) ja samanlaiseen esiintymiseen inhaloitaviin glukokortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien määrässä (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %] verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti vuorokaudessa. Pieni lisäys beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän yhdistelmävalmisteen annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan glukokortikosteroidiannoksen suurentamista.

## Astma

### *Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial SMART)*

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) oli 28 viikkoa kestänyt USA:ssa tehty tutkimus, jossa arvioitiin salmeterolin turvallisuutta tavanomaisen astmalääkityksen lisänä lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimukseen osallistui aikuisia ja nuoria potilaita. Vaikka päätetapahtumassa, joka oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien lukumäärän yhdistelmä, ei ollut merkitseviä eroja, tutkimus osoitti astmaan liittyvien kuolemien lisääntyneen merkittävästi salmeterolia saaneilla potilailla (13176:n salmeterolilääkitystä saaneen potilaan ryhmässä oli 13 kuolemantapausta, kun taas 13179:n lumelääkettä saaneen potilaan ryhmässä kuolemantapauksia oli 3). Tutkimusta ei oltu suunniteltu arvioimaan inhaloitujen kortikosteroidien samanaikaisen käytön vaikutusta ja vain 47% koehenkilöistä ilmoitti lähtötilanteessa käyttävänsä inhaloitavaa kortikosteroidia.

### Salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuus ja teho pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna astman hoidossa

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuuden ja tehon vertaamista varten tehtiin kaksi 26 viikkoa kestävä monikeskustutkimusta. Toiseen osallistui aikuisia ja nuoria tutkittavia (AUSTRI-tutkimus) ja toiseen 4–11 vuoden ikäisiä lapsipotilaita (VESTRI-tutkimus). Molempiin tutkimuksiin osallistuvilla tutkittavilla oli keskivaikea tai vaikea jatkuva astma ja astmaan liittyvä sairaalahoitajakso tai astman pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata pitkävaikutteista beeta-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) ja pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia (flutikasonipropionaatti) käyttävien potilaiden hoidon aikaisia vakavia astmaan liittyviä tapahtumia (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio ja kuolema) non-inferiority-asetelmassa. Näiden tutkimusten toissijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida, oliko hoito pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmällä (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) parempi kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasonipropionaatti) vaikeiden astman pahenemisvaiheiden kannalta (vaikeaksi astman pahenemisvaiheeksi määritettiin tilanne, jossa astman vaikeutuminen edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä vähintään 3 päivän ajan tai potilaan sairaalahoitoa tai päivystyskäyntiä johtuen astmasta, jonka hoito edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä).

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. Molemmista tutkimuksista saavutettiin tavoite (non-inferiority) turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman osalta (ks. alla oleva taulukko).

Vakavat astmaan liittyvät tapahtumat 26 viikon AUSTRI- ja VESTRI-tutkimuksissa

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-FP (n = 5 834)	Pelkkä FP (n = 5 845)	Salmeteroli-FP (n = 3 107)	Pelkkä FP (n = 3 101)
Yhdistetty päätetapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin / flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 % CI)	1,029 (0,638–1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726–2,272) <sup>b</sup>	
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Endotrakeaalinen intubaatio	0	2	0	0

<sup>a</sup> Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,0, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

<sup>b</sup> Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,675, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

Toissijaisen tehon päätetapahtuman osalta salmeteroli-flutikasonipropionaatin ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen kuluvan ajan lyheneminen suhteessa flutikasonipropionaattiin havaittiin molemmissa tutkimuksissa. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevää:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-FP (n = 5 834)	Pelkkä FP (n = 5 845)	Salmeteroli-FP (n = 3 107)	Pelkkä FP (n = 3 101)
Tutkittavat, joiden astma paheni	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin / flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 %:n CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

#### Pediatriset potilaat

SAM101667-tutkimuksessa, johon osallistui 158 oireista astmaa sairastavaa 6–16-vuotiasta lasta, salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä todettiin yhtä tehokkaaksi oireiden hallinnan ja keuhkotoiminnan suhteen kuin flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistaminen. Tätä tutkimusta ei ollut suunniteltu tutkimaan astman pahenemisvaiheiden vaikutuksia.

Yhdessä tutkimuksessa satunnaistettiin 4–11-vuotiaita lapsia (n = 428), jotka saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää Diskus<sup>®</sup>-inhalaattorilla (50/100 mikrogrammaa, yksi inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) verrattuna salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää annosinhalaattorilla (25/50 mikrogrammaa, kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) 12 viikon hoitajakson ajan. Aamuisin mitatun keskimääräisen uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF) muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo) viikoilla 1–12 oli 37,7 l/min Diskus<sup>®</sup>-ryhmässä ja 38,6 l/min annosinhalaattoriryhmässä. Molemmissa hoitoryhmissä todettiin paranemista myös kohtauslääkkeen käytön sekä oireettomien päivien ja öiden suhteen.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin turvallisuutta ja tehoa, kun annosinhalaattorilla annettua salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (25/50 mikrogrammaa, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) verrattiin pelkkään flutikasonipropionaattiin (50 mikrogrammaa, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) japanilaisilla pediatriisilla potilailla (6 kuukauden ikäisistä 4-vuotiaisiin), jotka sairastivat lasten keuhkoastmaa. 99 % (148/150) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmähoidolle ja 95 % (142/150) pelkälle flutikasonipropionaattihoidolle satunnaistetuista potilaista suorittivat loppuun tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson. Annosinhalaattorilla annetun salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän (25/50 mikrogrammaa, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) pitkäaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin 16 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkohoitovaiheessa. 93 % prosenttia (268/288) potilaista suoritti loppuun jatkovaiheen. Tutkimuksessa ei saavutettu sen ensisijaista tehon päätetapahtumaa, joka oli astman oireiden kokonaispistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (kaksoissokkoutettu jakso). Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ei osoitettu olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna (95 %:n luottamusväli [-2,47; 0,54], p = 0,206). Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuusprofiilien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja (8 viikon kaksoissokkoutettu jakso); salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän käytössä ei myöskään tunnistettu uusia turvallisuussignaaleja 16 viikkoa kestäneen avoimen jatkohoitajakson aikana. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot eivät kuitenkaan riitä osoittamaan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän hyöty-riskisuhdetta alle 4-vuotiailla lapsilla.

#### Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskiä ryhmässä, joka oli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunut pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille ja/tai inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle verrattuna muihin inhaloitaviin kortikosteroideihin, jotka eivät sisältäneet flutikasonipropionaattia. Tässä tutkimuksessa ei käytetty lumelääkevertailua.

Astmakohortissa, jossa oli mukana 5 362 ensimmäisellä raskauskolmanneksella inhaloitavalle kortikosteroidille altistunutta raskautta, todettiin 131 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa. 1612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnynnäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnynnäiselle epämuodostumalle oli keskivaikkea astmaa sairastavilla naisilla 1,1 (95 % luottamusväli: 0,5–2,3) ja huomattavaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,2 (95 % luottamusväli: 0,7–2,0), kun flutikasonipropionaatille altistuneita verrattiin muille inhaloitaville kortikosteroideille (ei sisältänyt flutikasonipropionaattia) altistuneisiin. Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden, ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien absoluuttinen riski kaikissa astman vaikeusasteissa vaihteli välillä 2,0–

2,9 sataa flutikasonipropionaatille altistunutta raskautta kohti, mikä on verrattavissa yleislääketieteen tutkimustietokannan (General Practice Research Database) tutkimustuloksiin, jotka oli saatu 15840 raskaudesta, joissa ei käytetty astmahoitoja (2,8 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kun salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin yhdessä inhaloituna, kummankin komponentin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin annettaessa lääkkeitä erikseen. Sen vuoksi kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa on tarkasteltu erikseen.

### Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Plasman lääkepitoisuudella ei sen vuoksi ole merkitystä hoitovaikutuksen ennakkoinnissa. Salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen pieniä pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

### Flutikasonipropionaatti

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % inhalaattorista riippuen. Astmapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja suuren ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi niellyn flutikasonin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Flutikasonipropionaatille on ominaista suuri plasmapuhdistuma (1150 ml/min) ja jakautumistilavuus (noin 300 l) ja noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymien avulla inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytynyt ulosteesta.

Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäinen. Alle 5 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteeseen metaboliitteina ja muuttumattomana lääkeaineena.

### Pediatriset potilaat

21 vuorokautta kestäneen salmeteroli-flutikasonipropionaatti 25/50 mikrog -annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkeen kanssa tai ilman) tai salmeteroli-flutikasonipropionaatti Diskus<sup>®</sup> 50/100 mikrog (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) -hoidon vaikutusta arvioitiin 31:llä 4–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli lievä astma. Systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli samanlainen salmeteroli-flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) ja salmeteroli-flutikasonipropionaatti Diskuksella<sup>®</sup> (138 pg/h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), mutta pienempi salmeteroli-flutikasonipropionaatti-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]). Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä salmeteroli-flutikasonipropionaatti -annossumuttimella, salmeteroli-flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkeen kanssa että salmeteroli-flutikasonipropionaatti Diskuksella<sup>®</sup> (126 pg/h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg/h/ml [95 % CI: 54, 200] ja 110 pg/h/ml [95 % CI: 55, 219]).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Lisääntymistutkimuksissa eläimille glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistusasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksinafoaatti tai flutikasonipropionaatti eivät kumpikaan osoittaneet potentiaalia geneettiseen toksisuuteen.

Useita eläinlajeja altistettiin päivittäin kahden vuoden ajan sumutepitoisuuksille, jotka ylittivät selvästi potilaiden todennäköisesti saamat suihkeannokset. Näissä kokeissa CFC:tä sisältämättömällä ponneaineella norfluraanilla ei todettu olevan toksisia vaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Ponneaine:  
norfluraani (HFA134a)  
Etanoli, vedetön

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

Serkep 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
32 kuukautta

Serkep 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
24 kuukautta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säiliössä on paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C lämpötiloille. Suojaa auringonvalolta. Ei saa puhkaista tai polttaa edes tyhjänä.

Kuten muidenkin painesäiliöihin pakattujen inhalaatiovalmisteiden, myös tämän lääkkeen teho saattaa heikentyä, kun säiliö on kylmä.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Inhalaatiosumute on sisäpuolelta fluoratulla eteeni-propeenikopolymeerillä (FEP) päällystetyssä ja annosventtiilillä varustetussa 16 ml:n alumiinisessa painesäiliössä. Säiliö on sovitettuna valkoiseen, muoviseen annostelijaan, jossa on suukappale ja vaaleanvioletti tai viininpunainen suojakorkki. Annostelijassa on annoslaskin, joka ilmoittaa jäljellä olevien annosten määrän. Numero näkyy muovisen annostelijan takaosassa olevassa ikkunassa. Yhdessä painesäiliössä on 120 annosta.

Annossumuttimet ovat saatavana pahvikoteloissa, joissa on:

1 x 120 mitattua annosta sisältävä annossumutin.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

25 mikrog/125 mikrog/annos: 34226  
25 mikrog/250 mikrog/annos: 34227

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 tammikuu 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27 huhtikuu 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.9.2023

Diskus, Accuhaler ja Volumatic ovat GlaxoSmithKline-konsernin rekisteröityjä tavaramerkkejä.

AeroChamber Plus on Trudell Medical Internationalin rekisteröity tavaramerkki.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serkep 25 mikrogram/125 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension

Serkep 25 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (som lämnar doseringsventilen) innehåller:

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 125 mikrogram flutikasonpropionat. Uttryckt som avgiven dos (som lämnar munstycket) motsvaras detta av 21 mikrogram salmeterol och 110 mikrogram flutikasonpropionat.

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 250 mikrogram flutikasonpropionat. Uttryckt som avgiven dos (som lämnar munstycket) motsvaras detta av 21 mikrogram salmeterol och 220 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,73 mg alkohol per inhalation.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension

Metallbehållaren innehåller en vit till benvit suspension

Metallbehållaren är placerad i en vit plastinhalator med spraymunstycke försett med en lila skyddshuva.

Metallbehållaren är placerad i en vit plastinhalator med spraymunstycke försett med en vinröd skyddshuva.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Serkep är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (långverkande  $\beta_2$ -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinerad med inhaled kortverkande  $\beta_2$ -agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande  $\beta_2$ -agonist.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Serkep är endast avsett för vuxna, 18 år och äldre.

Serkep är inte indicerat för behandling av barn, 12 år och yngre eller ungdomar 13 till 17 år.

### Dosering

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att salmeterol/flutikasonpropionat skall användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten skall regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan och för att försäkra sig om att doseringen endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. Notera att Serkep endast är tillgängligt i två styrkor; Serkep finns inte i den lägre styrkan (25 mikrogram salmeterol/ 50 mikrogram flutikasonpropionat) som finns tillgänglig för andra liknande kombinationspreparat som för närvarande finns på marknaden.** Då det är lämpligt att titrera ner dosen av inhaled glukokortikosteroid under 125 mikrogram, bör ett alternativt kombinationspreparat med salmeterol och flutikasonpropionat sättas in, som innehåller en lägre dos av den inhälerade glukokortikosteroiden.

**När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan av ett sådant alternativt kombinationspreparat givet två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationskortikosteroider.** Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande  $\beta_2$ -stimulerare titreras till lägsta styrkan av detta alternativa kombinationspreparat givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Serkep ska inte användas för behandling av patienter med mild astma. Serkep kan övervägas för patienter med måttlig kronisk astma, men endast om symtomkontroll inte kan upprätthållas med en produkt innehållande en lägre dos av glukokortikosteroid.

Dosen av salmeterol/flutikasonpropionat skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av  $\beta_2$ -agonist och/eller glukokortikosteroid ordineras.

### Rekommenderad dosering:

*Vuxna 18 år och äldre:*

- Två inhalationer av 25 mikrogram salmeterol + 125 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

**eller**

- Två inhalationer av 25 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Salmeterol/flutikasonpropionat kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos, två inhalationer av 25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen. **Notera att Serkep inte finns i den**

**lägsta styrkan av denna kombination som för närvarande finns tillgänglig på marknaden och därmed kan det behöva förskrivas ett alternativt preparat innehållande en lägre dos inhalationskortikosteroider för den inledande underhållsbehandlingen hos vuxna med medelsvår kronisk astma.** Dosen av inhalede glukokortikosteroider kan behöva ökas för att uppnå kontroll av astmasymtom. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll bibehålls. Det bör sedan övervägas om patienten kan trappas ned till enbart inhaled glukokortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhaled flutikasonpropionat när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Serkep är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Anpassning till lämplig dos av inhaled glukokortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

#### *Pediatrik population:*

Säkerheten och effekten av Serkep hos barn, 12 år eller yngre och ungdomar, 13–17 år har inte fastställts. Serkep rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.1).

Användning av en AeroChamber Plus® andningsbehållare med Serkep rekommenderas till patienter som har, eller troligen kommer ha svårigheter att koordinera aktivering och inandning. **Endast andningsbehållaren AeroChamber Plus® ska användas tillsammans med Serkep. Andra andningsbehållare ska inte användas tillsammans med Serkep och patienter ska inte byta mellan olika sorters andningsbehållare.**

Det är viktigt att instruera patienten hur inhalationsspray och andningsbehållare används på rätt sätt och även att kontrollera inhalationstekniken för att försäkra sig om att patienten får avsedd effekt av inhaled läkemedel. **Patienten bör använda den rekommenderade andningsbehållaren eftersom byte mellan olika sorters andningsbehållare kan ge upphov till olika upptag av läkemedlet i lungorna (se avsnitt 4.4).**

Försök att ytterligare minska dosen till lägsta effektiva dos bör göras på nytt efter det att patienten använt en alternativ produkt och andningsbehållare och sedan övergått till Serkep, med eller utan AeroChamber Plus® andningsbehållare.

#### *Speciella patientgrupper:*

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

#### Administreringssätt

Inhalation.

#### Hantering:

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik (se bipacksedel och bruksanvisning). Under inhalation bör patienten helst sitta eller stå. Inhalationssprayen har utformats att användas i upprätt läge.

Test av inhalationssprayen:

Innan inhalatorn används för första gången är det viktigt att kontrollera att sprayen fungerar. Patienten ska ta av skyddshuven genom att trycka lätt på dess båda sidor och hålla inhalatorn upprätt mellan tumme och pekfinger, med tummen på inhalatorns bas, bakom munstycket. För att kontrollera att inhalatorn fungerar ska patienten skaka inhalationssprayen väl, rikta munstycket bort från sig och spraya en dos i luften. Detta ska upprepas minst tre gånger, inhalatorn ska omskakas omedelbart före varje spraydos, tills dosräknaren visar 120.

Om sprayen inte har använts under senaste veckan, eller om inhalatorn har förvarats kallt (under 0 °C) ska skyddshuven tas av, skaka inhalationssprayen och spraya två gånger i luften.

Varje gång inhalationssprayen aktiveras, räknar dosräknaren ner 1 steg.

#### Bruksanvisning:

1. Patienten ska ta av skyddshuven genom att samtidigt trycka lätt på dess båda sidor.
2. Kontrollera inhalatorns insida och utsida inklusive munstycket för att se att inte några lösa föremål finns där.
3. Skaka inhalationssprayen väl för att bli försäkrad om att eventuella lösa föremål avlägsnas och att inhalatorns innehåll blandas väl.
4. Håll inhalatorn upprätt mellan tumme och pekfinger, med tummen på inhalatorns bas, bakom munstycket.
5. Patienten ska andas ut så djupt som känns bekvämt, och sedan sätta inhalatorn i munnen mellan tänderna och sluta läpparna ordentligt om munstycket. Patienten ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos genom att bestämt trycka ned metallbehållaren med pekfingret samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.
7. Sprayen tas bort från munnen och fingret från sprayens övre del, medan patienten håller andan så länge som det känns bekvämt.
8. Om ytterligare en dos ska tas, håll sprayen upprätt och efter ungefär en halv minut upprepas behandlingen från punkt 3–7.
9. Skyddshuven ska alltid sättas tillbaka direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

#### VIKTIGT

Att inte skynda igenom punkterna 5, 6 och 7. Att patienten börjar andas in så sakta och lugnt som möjligt innan sprayen trycks av. Att kontrollera tekniken framför en spegel de första gångerna. Om det puser från övre delen av sprayen eller ut genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 3.

Patienter bör skölja ur munnen med vatten och spotta ut, och/eller borsta tänderna efter varje dos av läkemedel, i syfte att minimera risken för orofaryngeal candidiasis och heshet.

Att patienten bör se till att ha en ny inhalationsspray till hands när dosräknaren visar 20. Dosräknaren slutar att fungera när den visar 0 och alla doser har använts. Ersätt med en ny inhalator när dosräknaren visar 0.

Att inte försöka ändra numren i dosräknaren eller ta av dosräknaren från metallbehållaren. Dosräknaren som är fäst på metallbehållaren kan inte återställas.

Rengöring (finns också detaljerat i bipacksedeln):

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan.

1. Tag av skyddshuven.
2. Tag inte bort metallbehållaren från plastinhalatorn.
3. Torka av in- och utsidan av munstycket och plastinhalatorn med en torr duk eller pappersservett.
4. Skyddshuven ska alltid sättas tillbaka direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

TVÄTTA INTE OCH LÄGG INGA DELAR AV INHALATORN I VATTEN.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Salmeterol/flutikasonpropionat är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare skall användas. Patienten skall instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med salmeterol/flutikasonpropionat. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Serkep.

Ökat behov av ”vid behovs” läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad astmakontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos glukokortikosteroider bör övervägas.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen salmeterol/flutikasonpropionat. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dos av kombinationen av salmeterol och flutikasonpropionat skall användas effektivt (vilket kan innebära ett byte till ett alternativt kombinationspreparat av salmeterol och flutikasonpropionat som innehåller en lägre dos av inhalerade glukokortikosteroider) (se avsnitt 4.2).

Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat skall p.g.a. risk för exacerbationer inte avbrytas abrupt. Behandlingen ska trappas ned under översyn av läkare.

Som med övriga inhalerade glukokortikosteroider skall salmeterol/flutikasonpropionat ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

I sällsynta fall kan salmeterol/flutikasonpropionat orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer, och en lätt övergående minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Salmeterol/flutikasonpropionat ska ges med försiktighet till patienter med svårare kardiovaskulär sjukdom, rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med känd diabetes mellitus.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Serkep-behandlingen skall då omedelbart avbrytas. Patienten skall bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

De farmakologiska biverkningarna av  $\beta_2$ -agonist behandling som tremor, palpationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla glukokortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när glukokortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken *Pediatrisk population* nedan för information om de systemiska effekterna av inhalerade glukokortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av glukokortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.**

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärter, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av perorala glukokortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Eftersom den systemiska absorptionen av salmeterol och flutikasonpropionat huvudsakligen sker via lungorna, kan användning av andningsbehållare öka upptaget i lungorna. Detta kan möjligen leda till ökad risk för systemeffekter. Farmakokinetisk data efter enkeldoser har visat att upptaget av salmeterol och flutikasonpropionat kan öka dubbelt så mycket när AeroChamber Plus<sup>®</sup> andningsbehållare används tillsammans med salmeterol och flutikasonpropionat kombinationsbehandling jämfört med Volumatic<sup>®</sup> andningsbehållare.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarksfunktionen

monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av glukokortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurfunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat glukokortikosteroid-behandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurfunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning skall därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av glukokortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

I en studie som pågick under tre år fann man en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (särskilt pneumoni och bronkit) hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som fick salmeterol och flutikasonpropionat som kombinationsbehandling administrerat med Diskus<sup>®</sup>/Accuhaler<sup>®</sup> jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling hade äldre patienter, patienter med ett lägre BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>) och patienter med mycket svår sjukdom (FEV<sub>1</sub> < 30 % av beräknat normalvärde). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni och andra nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på dessa infektioner och exacerbationer ofta sammanfaller. Om en patient med svår KOL haft pneumoni bör behandlande läkare göra en ny bedömning av behandlingen med Serkep. Säkerheten och effekten med Serkep har inte fastställts hos patienter med KOL därför är Serkep inte indicerat för behandling av patienter med KOL.

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sidoeffekter av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

#### Pediatrik population

Barn och ungdomar <16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med glukokortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av glukokortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astma. Notera att Serkep endast är tillgängligt i två styrkor; Serkep finns inte i den lägre styrkan som innehåller 25 mikrogram salmeterol och 50 mikrogram flutikasonpropionat vilken förskrivs för användning till barn. Dessutom har säkerhet och effekt för användning av Serkep till barn, 12 år och yngre eller ungdomar 13–17 år inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Serkep rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 (se avsnitt 4.2).**

Serkep innehåller etanol.

Detta läkemedel innehåller 0,73 mg alkohol (etanol) per inhalation motsvarande 12 mg/ml. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

$\beta$ -adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva  $\beta$ -blockerare skall undvikas till patienter med astma såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid  $\beta_2$ -agonist behandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra  $\beta$ -adrenerga medel kan ha en potentiell additiv effekt.

### Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol, ökade expositionen med 150 % efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare så som itrakonazol och läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare så som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

### Salmeterol

#### Potentia CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i  $C_{max}$  och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Klinisk signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalvtiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sidoeffekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, telitromycin, ritonavir).

#### Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i  $C_{max}$  och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till salmeterol eller flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor skall endast behandlas med Serkep, då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat eftersträvas samtidigt som risken med ett försämrat astmatillstånd måste beaktas.

##### Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos digivande råttor.

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Serkep efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Det finns inga data på människa. Djurstudier har emellertid inte visat några effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertiliteten.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Serkep har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Eftersom Serkep innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förväntas som finns rapporterade för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar.

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
Infektioner och infestationer	candidainfektion i munhåla och svalg  pneumoni  bronkit  candidainfektion i esofagus	vanliga  vanliga <sup>1,3</sup>  vanliga <sup>1,3</sup>  sällsynta
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner i form av:  kutana överkänslighetsreaktioner  angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)  andningssymtom (dyspné)  andningssymtom (bronkospasm)  anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	mindre vanliga  sällsynta  mindre vanliga  sällsynta  sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	sällsynta <sup>4</sup>
Metabolism och nutrition	hypokalemi  förhöjda blodglukosnivåer	vanliga <sup>3</sup>  mindre vanliga <sup>4</sup>
Psykiska störningar	oro  sömnsvårigheter  beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)  depression, aggression (främst hos barn)	mindre vanliga  mindre vanliga  sällsynta  ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk  tremor	mycket vanliga <sup>1</sup>  mindre vanliga
Ögon	katarakt  glaukom  dimsyn (se även avsnitt 4.4)	mindre vanliga  sällsynta <sup>4</sup>  ingen känd frekvens
Hjärtat	palpitationer	mindre vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	takykardi	mindre vanliga
	hjärtarytmi (t.ex. supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	sällsynta
	förmaksflimmer	mindre vanliga
	kärlkramp	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	nasofaryngit	mycket vanliga <sup>2,3</sup>
	halsirritation	vanliga
	heshet/dysfoni	vanliga
	sinuit	vanliga <sup>1,3</sup>
	paradoxal bronkospasm	sällsynta <sup>4</sup>
Hud och subkutan vävnad	blåmärken	vanliga <sup>1,3</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp	vanliga
	frakturer	vanliga <sup>1,3</sup>
	artralgi	vanliga
	myalgi	vanliga

1. Rapporteras som frekvens vanliga i placebogrupporna

2. Rapporteras som frekvens mycket vanliga i placebogruppen

3. Rapporteras under 3 år i en KOL-studie

4. Se avsnitt 4.4

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av  $\beta_2$ -agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Serkep ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

Hos vissa patienter, på grund av flutikasonpropionatkomponenten, kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och sällsynt i esofagus förekomma. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter användning av produkten. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Serkep.

#### Pediatrik population

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och förändringar i beteendet, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med salmeterol/flutikasonpropionat saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

#### Salmeterol

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Serkep måste avbrytas på grund av överdosering av  $\beta$ -agonistkomponenten, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör serumkaliumnivåerna övervakas. Kaliumbehandling bör övervägas.

#### Flutikasonpropionat

**Akut överdosering:** doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

**Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation:** Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk glukokortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad glukokortikosteroid (se avsnitt 4.4).

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Serkep fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK06

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Serkep innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

### *Salmeterol:*

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar)  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande  $\beta_2$ -agonister.

### *Flutikasonpropionat:*

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symptom och astmaexacerbationer med färre biverkningar än vad som ses vid systemiskt givna glukokortikosteroider.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma*

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol/flutikasonpropionat mot behandling med enbart inhalerad glukokortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills '\*\*total kontroll' åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad glukokortikosteroid och denna kontroll uppnåddes med en lägre glukokortikosteroiddos.

\*Välkontrollerad astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart inhalerad glukokortikosteroid. Behandlingstiden för 50 % av deltagarna att uppnå en första välkontrollerad vecka var 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för inhalerad glukokortikosteroid. I subgruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad glukokortikosteroid.

De totala studieresultaten visar: <b>Antal patienter (i procent) som uppnådde *Välkontrollerad (WC) och **Totalkontrollerad (TC) astma under 12 månader</b>				
<b>Behandling före studien</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Inga ICS (SABA enbart)</b>	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Lågdos ICS (<math>\leq 500</math> mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Medeldos ICS (<math>&gt;500</math>-1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

ICS (inhalerade glukokortikosteroider), SABA (kortverkande  $\beta_2$ -agonister), BDP (beklometasondipropionat)

\*Välkontrollerad astma;  $\leq 2$  dagar med symptom score över 1 (symptom score 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen), eller tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under  $\leq 2$  dagar och  $\leq 4$  tillfällen/vecka, eller lungfunktion  $\geq 80$  % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

\*\*Fullt-kontrollerad astma: inga symptom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion  $\geq 80$  % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF), inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symtomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppstudie, med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, ger en liten ökning av  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [ $<1$  %]; muskelkramper 6 [3 %] mot 1 [ $<1$  %], och en liknande incidens av inhalerade glukokortikosteroidrelaterade biverkningar (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger om dagen. Den lilla ökningen av  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av salmeterol/flutikasonpropionat-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade glukokortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

## Astma

### *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)*

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-veckors amerikansk studie som utvärderade säkerheten för salmeterol jämfört med placebo som tillägg till vanlig behandling hos vuxna och ungdomar. Trots att det inte fanns några signifikanta skillnader i primär effektvariabel av kombinerat antal andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikant ökning av astma-relaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte designad för att bedöma effekterna av samtidig inhalation av kortikosteroider, och endast 47 % av patienterna rapporterade att de använde inhalerade kortikosteroider vid baslinjen.

### Säkerhet och effekt av salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid astma

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien), och den andra på barn i åldern 4–11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persistent astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande  $\beta_2$ -agonist till inhalerad kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande  $\beta_2$ -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

Totalt randomiserades och behandlades 11 679 deltagare i AUSTRI-studien och 6 208 deltagare i VESTRI-studien. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority i båda studierna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Sammanfattade effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726–2,272) <sup>b</sup>	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

<sup>a</sup> Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

<sup>b</sup> Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,675 förelåg non-inferiority.

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

#### Pediatrik population

I studien SAM101667 med 158 barn i åldrarna 6 till 16 år med symtomatisk astma, var kombinationen av salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som att den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symptomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en randomiserad studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 428], jämfördes salmeterol/flutikasonpropionat Diskus<sup>®</sup> (50/100 mikrogram, två inhalationer per dag) med salmeterol/flutikasonpropionat dosinhalator (25/50 mikrogram, två inhalationer per dag) under en 12-veckorsperiod. Den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen i genomsnittlig PEF på

morgonen under veckorna 1–12 var för Diskus<sup>®</sup>-gruppen 37,7 l/min och för dosinhalator-gruppen 38,6 l/min. För bägge behandlingsgrupperna sågs också förbättringar för “vid behovs” och symptomfria dagar och nätter.

En 8-veckors dubbelblind, multicenter studie sattes upp för att utvärdera säkerheten och effekten av salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) mot enbart flutikasonpropionat (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) med japanska pediatrika patienter (6 månader till 4 års ålder) med infantil bronkialastma. Patienterna randomiserades att antingen få salmeterol/flutikasonpropionat eller enbart flutikasonpropionat och 99 % (148/150) respektive 95 % (142/150) slutförde perioden av den dubbelblinda studien. Säkerheten vid långvarig behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (25/50 mikrogram, 1 till 2 inhalationer två gånger dagligen) utvärderades i en 16-veckors, öppen förlängd behandlingsperiod. Förlängningsperioden slutfördes av 93 % (268/288) av patienterna. Det primära effektmålet, en ändring av medelvärde från baslinjen i total astma symtomvärde (dubbelblind period), uppnåddes inte. Ingen statistisk signifikant fördel av salmeterol/flutikasonpropionat framför flutikasonpropionat kunde visas (95 % CI [-2,27; 0,54],  $p = 0,206$ ). Inga klinisk signifikanta skillnader noterades i säkerhetsprofilen mellan salmeterol/flutikasonpropionat och enbart flutikasonpropionat (8-veckor dubbelblind period); inga nya säkerhetssignaler identifierades vid administrering av salmeterol/flutikasonpropionat i den 16-veckors öppna förlängda behandlingsperioden. Tillgänglig data för effekt och säkerhet är dock inte tillräcklig för att fastställa risk/nytta balansen för salmeterol/flutikasonpropionat hos barn under 4 års ålder.

#### Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationell kohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med inhalerade kortikosteroider utan innehåll av flutikasonpropionat. Ingen placebokomparator användes i studien.

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhalerade kortikosteroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) hade exponerats för flutikasonpropionat eller salmeterol-flutikasonpropionat och hos dessa konstaterades 42 allvarliga medfödda missbildningar. Justerad oddskvot för allvarliga medfödda missbildningar som diagnostiserades under år 1 var 1,1 (95 % KI: 0,5–2,3) för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhalerat flutikasonpropionat med måttlig astma och 1,2 (95 % KI: 0,7–2,0) för kvinnor med betydande till svår astma. Ingen skillnad i risken för allvarlig medfödd missbildning kunde identifieras efter exponering under första trimestern för enbart flutikasonpropionat jämfört med salmeterol-flutikasonpropionat. Den absoluta risken för allvarlig medfödd missbildning för samtliga svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0 och 2,9 per 100 flutikasonpropionat-exponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultaten från en studie av 15 840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i databasen General Practice Research (2,8 allvarliga medfödda missbildnings-händelser per 100 graviditeter).

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Samtidig inhalation av salmeterol och flutikasonpropionat medför likartad farmakokinetik som när substanserna inhaleras var för sig. Ur farmakokinetisk synvinkel kan därför substanserna bedömas var för sig:

### Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska

svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

#### Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5 till 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast till en låg systemexposition. Den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage metabolism. Systemexpositionen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (cirka 1150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar. Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP3A4 enzymer till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen huvudsakligen som metaboliter. Större delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrat läkemedel.

#### Pediatrisk population

Effekten av 21 dagars behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 25/50 mikrogram (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan andningsbehållare) eller salmeterol/flutikasonpropionat Diskus<sup>®</sup> 50/100 mikrogram (1 inhalation två gånger dagligen) utvärderades hos 31 barn i åldrarna 4 till 11 år med mild astma. Systemisk exponering för flutikasonpropionat var likartad för salmeterol/flutikasonpropionat med andningsbehållare (107 pikogram (pg) timme/ml [95 % CI: 45,7; 252,2]) och salmeterol/flutikasonpropionat Diskus (138 pg timme/ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), men lägre för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (24 pg timme/ml [95 % CI: 9,6; 60,2]). Systemisk exponering för salmeterol var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator, salmeterol/flutikasonpropionat med andningsbehållare och salmeterol/flutikasonpropionat Diskus<sup>®</sup> (126 pg timme/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg timme/ml [95 % CI: 54, 200] respektive 110 pg timme/ml [95 % CI: 55, 219]).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterol och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

Reproduktionsstudier i djurförsök har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterol. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterol eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

Den freonfria drivgasen norfluran har visat sig vara utan toxisk effekt när ett flertal djurslag exponerades dagligen under tvåårsperioder för mycket höga koncentrationer i förångad form, som vida översteg de koncentrationer som patienter kan komma att utsättas för.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Drivmedel:  
Norfluran (HFA 134a)  
Etanol, vattenfri

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Serkep 25 mikrogram/125 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension  
32 månader

Serkep 25 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension  
2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Innehållet i metallbehållaren är under tryck. Utsätt den inte för temperaturer högre än 50 °C och förvara den i skydd från direkt solljus. Får inte punkteras eller brännas även om behållaren är tom.

Som med de flesta inhalationssprayer finns det en risk att funktion och effekt försämras, när inhalationssprayeren är kall.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Suspensionen förvaras under tryck i en 16 ml stor metallbehållare, som är belagd med fluorerade eten/propensampolymer (FEP) på insidan och försluten med en doseringsventil. Metallbehållaren är placerad i en vit plastinhalator med spraymunstycke försett med en lila eller vinröd skyddshuva. Metallbehållaren är försedd med en dosräknare, som visar hur många doser som finns kvar. Antal doser visas i dosfönstret på den bakre delen av plastinhalatorn. Metallbehållaren innehåller 120 doser.

Inhalatorn är förpackad i kartong i följande förpackningsstorlek:

1 x 120 doser

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mikrogram/125 mikrogram/dos: 34226  
25 mikrogram/250 mikrogram/dos: 34227

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 januari 2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 27 april 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.9.2023

Diskus, Accuhaler och Volumatic är registrerade varumärken som tillhör GlaxoSmithKline-koncernen.

AeroChamber Plus är av Trudell Medical International registrerade varumärken.