

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seretide Evohaler 25 mikrog/50 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
Seretide Evohaler 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
Seretide Evohaler 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (venttiilistä vapautunut) sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 50, 125 tai 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 44, 110 tai 220 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

Säiliössä oleva suspensio on väriltään valkoista tai hiukan kellertävää.

Säiliö on sovitettuna violetinväriseen, muoviseen annostelijaan, jossa on sumutinaukko ja suojakorkki.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Astman säännöllinen hoito silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen  $\beta_2$ -agonisti ja kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloiduilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla  $\beta_2$ -agonisteilla
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan käytettäessä samaan aikaan sekä inhaloitua kortikosteroidia että pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Annostus*

Antoreitti: Inhalaationa.

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Seretide Evohaleria on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa Seretide-annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia, voidaan Seretide-inhalaatio 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.

Potilaille tulee antaa Seretideä, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Huom.: Seretide Evohalerin vahvuus 25 mikrogrammaa/50 mikrogrammaa/annos ei ole tarkoituksenmukainen käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopiva annos  $\beta_2$ -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

#### Suosittelava annostus:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

tai

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 Seretidellä voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille tai nuorille, 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. Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. 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 kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Seretideä ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. Seretiden vahvuus 25 mikrogrammaa/50 mikrogrammaa ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmä-lääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

#### Pediatriset potilaat

Yli 4-vuotiaat lapset:

Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Suurin hyväksytty Seretide Evohalerilla annosteltu flutikasonipropionaattiannos lapsille on 100 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Seretiden turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1).

Alle 12-vuotiaiden lasten voi olla vaikeaa sovittaa annoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa. Potilaille, joilla on tai joilla todennäköisesti voi olla vaikeuksia koordinoita sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa, suositellaan tilajatkkeen käyttöä Seretide-annossumuttimen kanssa. Äskettäin julkaistu kliininen tutkimus osoitti, että lapsipotilailla, jotka käyttivät tilajatketta, lääkeainealtistus oli samanlainen kuin aikuisilla, jotka eivät käyttäneet tilajatketta, ja kuin lapsilla,

jotka käyttivät Diskusta, mikä vahvistaa, että tilajatke kompensoi huonon sisäänhengitystekniikan (ks. kohta 5.2).

Tilajatkkeena voidaan käyttää Volumaticia tai Babyhaleria.

Potilaita tulee opastaa inhalaatiosumutteen ja tilajatkkeen oikeassa käytössä ja heidän käyttötapaansa tulee tarkistaa sen varmistamiseksi, että hengitettävää lääkettä menee keuhkoihin optimaalisesti.

**Potilaiden tulee käyttää jatkuvasti samaa tilajatkke tyyppeä. Vaihtaminen tilajatkkeesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).**

Annos on aina titrattava matalimmaksi tehokkaaksi annoksesi, kun tilajatkke otetaan käyttöön tai tilajatkke vaihdetaan toisentyyppiseen.

### Erityisryhmät:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Seretiden käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

### Annossumuttimen käyttöohje

Potilaita on neuvottava käyttämään annossumutinta oikein (ks. pakkausseloste). Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten istua tai seistä. Annossumutin on suunniteltu käytettäväksi pystysuorassa asennossa.

Ennen annossumuttimen käyttöä:

Ennen kuin käytät annossumutinta ensimmäisen kerran varmista, että se toimii oikein. Irrota suukappaleen suojuus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta. Ravista annossumutinta kunnolla, pidä siitä kiinni peukalolla ja etusormella niin, että peukalo on suukappaleen alapuolella, ja vapauta niin monta annosta ilmaan, että annoslaskimessa näkyy lukema 120. Annossumutinta on ravistettava aina ennen kuin sumuteannos vapautetaan. Jos annossumutin on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin, irrota suukappaleen suojuus, ravista annossumutinta kunnolla ja vapauta kaksi annosta ilmaan. Joka kerta kun annossumutin aktivoidaan, annoslaskimen lukema pienenee yhdellä.

Annossumuttimen käyttö

1. Poista suukappaleen suojuus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Tarkista, että annossumuttimen sisä- tai ulkopuolella tai suukappaleessa 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 suukappaleen alapuolella.
5. Hengitä ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Vie sen jälkeen suukappale suuhun hampaiden väliin ja sulje huulet kunnolla sen ympärille. Älä pure suukappaletta.
6. Aloita hidas, syvä sisäänhengitys. Paina sisäänhengityksen alussa metallisäiliötä napakasti, jolloin Seretide-annos 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 suukappaleen 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 lääkannoksen jälkeen. Tämä minimoi suun ja nielun kandidiaasin (sammaksen) ja äänen käheytyksen riskiä.

On hyvä hankkia uusi annossumutin, kun laskimessa on lukema 020. Laskin pysähtyy asennossa 000, jolloin kaikki sumuteannokset on käytetty. Annossumutin on vaihdettava uuteen, kun laskimen lukema on 000.

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

**ÄLÄ PANE METALLISÄILIÖTÄ VETEEN.**

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seretide Evohaleria 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 astmakohtausten lievitystä varten.

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

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Seretide-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Seretide-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 olisi kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin tulisi harkita kortikosteroidiannoksen lisäämistä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Seretide-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Pienintä Seretiden tehokasta annosta tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Seretide-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa.

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

Seretide voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeutisia annoksia. Seretideä 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 Seretide Evohalerin 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 kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien 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 ”Pediatriiset potilaat” tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla päästään tehokkaaseen astman hallintaan.**

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla kortikosteroidiannoksilla 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 kortikosteroidisuojan 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.

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 kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiiivisiä toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen 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 salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteää yhdistelmää 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 lääkkeiden 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, Seretide-hoito on uudelleenarvioitava. Seretide Evohalerin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu COPD-potilailla, ja siksi Seretide Evohaleria ei ole tarkoitettu COPD-potilaiden hoitoon.

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Seretide Evohalerin 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).

### Näköhäiriö

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

### Pediatriset potilaat

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti yli 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, lisämunaiskuoren 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 lähetettävä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitua kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Hengitettävään kortikosteroidiin annos tulisi pienentää pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pidetään tehokkaasti hallinnassa.**

#### 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.  $\beta_2$ -agonistihoito voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erytistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astmakohtauksen 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 CYP3A4:n välittämästä 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 CYP3A4: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 lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien 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. Samanaikaisen käytön yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, mukaan lukien itrakonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa, ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten erytromysiinin kanssa, oletetaan myös suurentavan systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten 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) liittyvä todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

#### Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiiniin (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<sub>max</sub> ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiiniin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

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

##### Hedelmällisyys

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

##### Raskaus

Käytettävissä oleva suurimäärä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1 000 raskautta) ei osoita Seretidellä olevan sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta  $\beta_2$ -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Seretideä 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 Seretide-hoito, sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Seretide Evohalerilla ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Koska Seretide 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 kohde-elimien ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydessä käytetään luokitusta:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10000, < 1/1000$
tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)



Haittavaikutusten ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Plaseboryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

<b>Kohde-elin</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	yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti:	
	ihon yliherkkyysoireet	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	yleinen <sup>3</sup>
	hyperglykemia	melko harvinainen <sup>4</sup>
Psyykkiset häiriöt	ahdistus	melko harvinainen
	unihäiriöt	melko harvinainen
	käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)	harvinainen
	masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	tuntematon
Hermosto	päänsärky	hyvin yleinen <sup>1</sup>
	vapina	melko harvinainen
Silmät	kaihi	melko harvinainen
	glaukooma	harvinainen <sup>4</sup>
	näön hämärtyminen	tuntematon <sup>4</sup>
Sydän	sydämen tykyttely	melko harvinainen

Kohde-elin	Haittavaikutus	Yleisyys
	takykardia	melko harvinainen
	rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisäyöntisyys)	harvinainen
	eteisvärinä	melko harvinainen
	Angina pectoris	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nasofaryngiitti	hyvin yleinen <sup>2,3</sup>
	kurkun ärsytys	yleinen
	äänen käheys/dysfonia	yleinen
	sinuiitti	yleinen <sup>1,3</sup>
	paradoksinen bronkospasmi	harvinainen <sup>4</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	kontuusio	yleinen <sup>1,3</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristelu	yleinen
	tapaturmaiset murtumat	yleinen <sup>1,3</sup>
	nivelsärky	yleinen
	lihassärky	yleinen

1 raportoitu yleisesti plasebolla hoidetussa ryhmässä

2 raportoitu plasebolla hoidetussa ryhmässä hyvin yleisesti

3 raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa

4 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 Seretide Evohalerin 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 Seretide Evohalerin käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Seretide Evohaler -hoitoa keskeyttämättä.

## Pediatriset potilaat

Mahdollisia kortikosteroidien 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-haittasapainon 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**

Seretiden yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta on annettu erikseen.

Salmeterolin yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Seretide-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen beeta-agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata. Korvaavan kaliumin antamista tulisi harkita.

Akuutti: Akuutti suositeltuja suurempien flutikasonipropionaattiannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan väliaikaiseen suppressioon. Hätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla kortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa. Ks. kohta 4.4: lisämunuaiskuoren laman riski.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa

ATC-koodi: R03AK06

### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Seretide 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 kortikosteroideja.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Seretidellä suoritettut kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin Seretiden turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (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 Seretideä saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista. Seretideä käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

\*Astman *hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin Seretidellä kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää Seretideä saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää Seretideä saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia 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> ( $\leq 500$ 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 Seretideä 50/100 mikrogrammaa/annos 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) Seretideä kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin Seretide-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 kortikosteroideihin 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 Seretide-annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen 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 merkitsevästi salmeterolia saaneilla potilailla (13 176:n salmeterolilääkitystä saaneen potilaan ryhmässä oli 13 kuolemantapausta, kun taas 13 179: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 kortikosteroideja.

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

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuuden ja tehon vertaamista varten tehtiin kaksi 26 viikkoa kestävää monikeskustutkimusta. Toiseen osallistui aikuisia ja nuoria tutkittavia (AUSTRI-tutkimus) ja toiseen 4–11 vuoden ikäisiä lapsipotilaita (VESTRI-tutkimus). Molempiin tutkimuksiin osallistuvilla tutkittavilla oli keskivaikkea tai vaikea jatkuva astma ja astmaan liittyvä sairaalahoitojakso tai astman pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata pitkävaikutteista beeta-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroideja (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) ja pelkkää inhaloitavaa kortikosteroideja (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. Molemmissa tutkimuksissa 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-flutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (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-flutikasoni-propionaatin / flutikasoni-propionaatin 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 merkitsevä:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (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-vuotiasta lasta (n = 428), jotka saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää Diskus-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-ryhmässä ja 38,6 l/min annosinhalaattoriryhmässä. Molemmissa hoitoryhmissä todettiin paranemista myös kohtauslääkkeen käytön sekä oireettomien päivien ja öiden suhteen.

8 viikon kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin salmeteroli-flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumutteen (25/50 mikrogrammaa, yksi tai kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ja tehoa verrattuna pelkkään flutikasonipropionaattiin (50 mikrogrammaa, yksi tai kaksi inhalaatiota kahdesti päivässä) lapsuusiän astmaa sairastavilla japanilaisilla lapsilla (6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä). 99 % (148/150) salmeteroli-flutikasonipropionaattihoidolle ja 95 % (142/150) pelkälle flutikasonipropionaattihoidolle satunnaistetuista potilaista suorittivat loppuun tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson. Salmeteroli-flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumutteen (25/50 mikrogrammaa, yksi tai kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin 16-viikon avoimessa jatkotutkimuksessa. 93 % (268/288) potilaista suoritti loppuun jatkotutkimuksen. Tutkimuksen ensisijaisessa tehon päätetapahtumassa, astmaoireiden kokonaispistemäärän keskiarvoisessa muutoksessa lähtötasosta (kaksoissokkoutettu jakso), ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää paremmuutta salmeteroli-flutikasonipropionaatin hyväksi verrattuna pelkkään flutikasonipropionaattiin (95 % CI: [-2,47-0,54], p = 0,206). Turvallisuusprofiilissa ei ollut ilmeisiä eroja salmeteroli-flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin välillä (8 viikon kaksoissokkoutettu jakso). Myöskään uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu annettaessa salmeteroli-flutikasonipropionaattia 16 viikon avoimessa jatkotutkimuksessa. Salmeteroli-flutikasonipropionaatin tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot eivät kuitenkaan riitä osoittamaan salmeteroli-flutikasonipropionaatin 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. 1 612 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 keskivaikeaa 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 synnyntäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden, ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnyntäisten 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 15 840 raskaudesta, joissa ei käytetty astmahoitoja (2,8 merkittävää synnyntäistä 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 ennakoinnissa. 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 löytenyt 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 Seretide 25/50 mikrog -annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkkeen kanssa tai ilman) tai Seretide Diskus 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 Seretide-annossumuttimella tilajatkkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) ja Seretide Diskuksella (138 pg/h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), mutta pienempi Seretide-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]). Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä Seretide-annossumuttimella, Seretide-annossumuttimella



tilajatkkeen kanssa, että Seretide Diskuksella (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 altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivolun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksi-nafoaatti 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)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytyksessä on paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille, suojattava suoralta auringonvalolta. Älä puhkaise tai polta säiliötä, vaikka se vaikuttaisi olevan tyhjä.

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Inhalaatiosumute on sisäpuolelta lakatussa annosventtiilillä varustetussa 8 ml:n alumiinisessa painesäiliössä. Säiliö on sovitettuna violetinvärisen, muoviseen annostelijaan, jossa on suukappale ja suojakorkki. Säilytyksessä on annoslaskin, joka ilmoittaa jäljellä olevien annosten määrän. Numero näkyy muovisen annostelijan takaosassa olevassa aukossa. Yhdessä painesäiliössä on 120 annosta.

Pakkauskoost:

1 x 120 annosta

2 x 120 annosta

3 x 120 annosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Oy  
Porkkalankatu 20 A  
00180 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Seretide Evohaler 25/50 mikrog/annos: 16181  
Seretide Evohaler 25/125 mikrog/annos: 16182  
Seretide Evohaler 25/250 mikrog/annos: 16183

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.1.2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.9.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.11.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seretide Evohaler 25 mikrogram/50 mikrogram/ dos inhalationsspray, suspension  
Seretide Evohaler 25 mikrogram/125 mikrogram/ dos inhalationsspray, suspension  
Seretide Evohaler 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 50, 125 eller 250 mikrogram flutikasonpropionat. Uttryckt som avgiven dos (som lämnar munstycket) motsvaras detta av 21 mikrogram salmeterol och 44, 110 eller 220 mikrogram flutikasonpropionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, suspension

Suspensionen i behållaren är vit eller lite gulaktig.

Behållaren är placerad i en lila plastinhalator med spraymunstycke försett med en skyddshuv.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinering 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

*Dosering*

Administreringsätt: Inhalation.

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att Seretide skall användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten skall regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av Seretide dosstyrkan och för att försäkra sig om att doseringen endast ändras av läkare. **Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan av kombinationsbehandling två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.** De patienter som behöver långverkande  $\beta_2$ -agonist kan Seretide ges en gång om dagen när den vårdande läkaren anser att det räcker för att 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.

Dosen av Seretide skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Obs.: Den lägsta styrkan (Seretide Evohaler 25 mikrogram/50 mikrogram/dos) lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av  $\beta_2$ -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

### Rekommenderad dosering:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

2 inhalationer (en inhalation = 25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

eller

2 inhalationer (en inhalation = 25 mikrogram salmeterol + 125 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

eller

2 inhalationer (en inhalation = 25 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Seretide kan prövas under kort tid som initial behandling till vuxna eller ungdomar 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, 2 inhalationer (25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med initial behandling med enbart inhalerat flutikasonpropionat när en eller två kriterier för astmans svårighetsgrad saknas. Vanligtvis behålls inhalationssteroider som förstahandsbehandling för de flesta patienter. Seretide är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Seretide i styrkan 25 mikrogram/50 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

### Pediatrisk population

Barn 4 år och äldre:

2 inhalationer (en inhalation = 25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Högsta godkända dos flutikasonpropionat till barn är 100 mikrogram 2 gånger dagligen när det ges i Seretide Evohaler.

Säkerhet och effekt för Seretide för barn under 4 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Barn yngre än 12 år kan ha svårigheter att koordinera sprayavtryck och inhalation. De patienter som har svårt, eller troligen kommer att ha svårigheter att koordinera inhalation och sprayavtryck rekommenderas att använda Seretide Evohaler tillsammans med en andningsbehållare. En nyligen genomförd klinisk studie har visat att barn som använt andningsbehållare fick en likartad läkemedelsexponering som vuxna som inte använt andningsbehållare och barn som använt Diskus. Det bekräftar att andningsbehållare kompenserar för undermålig inhalationsteknik (se avsnitt 5.2).

Antingen kan Volumatic eller Babyhaler andningsbehållare användas.

Patienten ska instrueras om hur inhalationsspray och andningsbehållare används på rätt sätt och även kontrollera inhalationstekniken för att försäkra sig om att inhaled medicin når lungorna optimalt. **Patienten bör hålla sig till samma typ av andningsbehållare 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 börjat med andningsbehållare eller bytt till annan typ av andningsbehållare.

#### Speciella patientgrupper:

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

#### Användning av inhalationssprayen

Patienten ska instrueras i rätt användning av inhalationssprayen (se bipacksedel). Under inhalation bör patienten helst sitta eller stå. Inhalationssprayen har utformats att användas i upprätt läge.

Före användning av inhalationssprayen:

Innan Seretide Evohaler används för första gången är det viktigt att kontrollera att sprayen fungerar rätt. Tag av skyddshuven genom att trycka lätt på dess båda sidor, skaka inhalationssprayen väl, håll inhalatorn upprätt mellan tumme och pekfinger, med tummen på inhalatorns bas, bakom munstycket, och spraya i luften tills dosräknaren visar 120. Inhalatorn ska omskakas omedelbart före varje spraydos. Om sprayen inte har använts under senaste veckan eller veckorna, tag av skyddshuven, skaka inhalationssprayen ordentligt och spraya två gånger i luften. Varje gång inhalationssprayen aktiveras, räknar dosräknaren ner 1 steg.

#### Bruksanvisning för inhalationssprayen

1. Tag 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. Patient ska andas ut så djupt som känns bekvämt, och sedan sätta inhalatorn i munnen mellan tänderna och sluta läpparna ordentligt om munstycket. Patient ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Påbörja en långsam, djup inandning. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos genom att bestämt trycka ned metallbehållaren varpå en Seretide-dos frigörs, samtidigt som patienten fortsätter att andas in 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 i rätt position 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. Du kan kontrollera tekniken framför en spegel de första gångerna. Om det pyser 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 020. Dosräknaren slutar att fungera när den visar 000 och alla doser har använts. Ersätt med en ny inhalator när dosräknaren visar 000.

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 i rätt position direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN 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**

Seretide Evohaler är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom. Därför borde patienten ha tillgängligt en snabb- och kortverkande bronkdilaterare. Patienten skall instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom

Behandling med Seretide 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 Seretide. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Seretide.

Ökat behov av användning av symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad sjukdom och försämrad kontroll, varför patientens tillstånd 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 kortikosteroider bör övervägas.

När symtomen är under kontroll kan man överväga en gradvis nedtrappning av Seretide-dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen skall användas (se avsnitt 4.2).

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

Som med övriga inhalede kortikosteroider skall Seretide 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 Seretide orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer, och en lätt minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Seretide 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 av flutikasonpropionat till patienter med känd diabetes mellitus.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande dilaterare och bör behandlas omedelbart. Seretide-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 kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken ”Pediatrisk population” nedan för information om de systemiska effekterna av inhalede kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astman uppnås.**

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 okarakteristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av perorala kortikosteroider 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.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurebarksreserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurebarksfunktion bör alltid beaktas vid akuta- och elektiva situationer som troligen orsakar stress för patienten. I dessa situationer ska adekvat kortikosteroidbehandling övervägas. Vid svår binjurebarksuppression kan specialistkonsultation krävas 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 kortikosteroiden. 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/Accuhaler jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). I tre år långa KOL-studien var den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling för 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 Seretide. Säkerheten och effekten med Seretide Evohaler har inte fastställts hos patienter med KOL därför är Seretide Evohaler 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. förlängd QT-tid och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

### Synrubbingar

Synrubbingar kan förekomma vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

### 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 Cushings 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, ångest, 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 kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman.**

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

β-adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β-blockerare skall undvikas till patienter med astma såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β<sub>2</sub>-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 β-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 CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner mellan flutikason och andra läkemedel är därför osannolika.

En studie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-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 Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir bör undvikas såvida inte möjlig nytta för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroider.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen 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 itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare så som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

## **Salmeterol**

### *Potenta 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 QT-tid och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Klinisk signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, puls, 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 sideeffekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, 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 allvarlig biverkan.

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

### *Fertilitet*

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

### *Graviditet*

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på någon

fostertoxicitet eller toxicitet hos nyfödda av relaterad till Seretide. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av  $\beta_2$ -agonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

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

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos flutikasonpropionat som behövs för adekvat kontroll av astmasymtom användas.

### Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat eller deras 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 Seretide efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

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

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

## **4.8 Biverkningar**

Eftersom Seretide innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förväntas som vid enskild användning av respektive läkemedel. 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	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )
ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarnas frekvens är definierad enligt data från kliniska prövningar. Biverkningar som förekom i placebogruppen togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni	Vanliga <sup>1,3</sup>
	Bronkit	Vanliga <sup>1,3</sup>
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta

Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)	Sällsynta
	Andningssymtom (dyspné)	Mindre vanliga
	Andningssymtom (bronkospasm)	Sällsynta
	Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta <sup>4</sup>
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga <sup>3</sup>
	Förhöjda blodglukosnivåer	Mindre vanliga <sup>4</sup>
Psykiska störningar	Ångest	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga <sup>1</sup>
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta <sup>4</sup>
	Dimsyn	Ingen känd frekvens <sup>4</sup>
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (inklusive 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
	Bihåleinflammation	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
	Traumatiska frakturer	Vanliga <sup>1,3</sup>
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

1. Rapporteras som frekvens vanliga i placebogrupperna
2. Rapporteras som frekvens mycket vanliga i placebogruppen
3. Rapporteras i KOL-studie inom tre år
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 Seretide Evohaler 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 att Seretide Evohaler använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Seretide Evohaler.

#### Pediatrik population

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva ångest, 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 Seretide saknas. Information om överdosering med respektive läkemedel har angetts separat nedan:

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

Akut: Inhaleda doser av flutikasonpropionat som vida överstiger rekommenderade doserna kan leda till tillfällig suppression av binjurebarken. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurebarksfunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation: Binjurebarksfunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När binjurebarksfunktionen är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhaled kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika.

ATC-kod: R03AK06

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Seretide innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer.

Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

#### Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar)  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns sekundära bindningsställe (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 symtom och astmaexacerbationer med färre biverkningar än vad som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Seretide 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 Seretide mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (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 Seretide uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

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

Sammanfattning av studieresultaten:

<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>–<math>1\ 000</math> mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande  $\beta$ -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), tillfällig användning av kortverkande beta-agonist under  $\leq 2$  dagar och  $\leq 4$  tillfällen/vecka, lungfunktion  $\geq 80$  % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

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

Resultaten från denna studie tyder på att Seretide 50/100 mikrogram/dos 2 gånger dagligen kan övervägas som initial behandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symptomkontroll 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 Seretide i alla styrkor, i 14

dagar, ger en liten ökning av  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0, palpitationer; 6 [3 %] mot 1 [ $< 1$  %], muskelkramp; 6 [3 %] mot 1 [ $< 1$  %], och en liknande incidens av inhalede kortikosteroidrelaterade biverkningar (t.ex. candidainfektion i munhåla; 6 [6 %] mot 16 [8 %], heshet; 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos två gånger om dagen. Den lilla ökningen av  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av Seretidedosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalede kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

## Astma

### Klinisk multicenterstudie av astma gjord med salmeterol (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial SMART)

Klinisk multicenterstudie av astma gjord med salmeterol (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 inhalede kortikosteroider vid baslinjen.

### Säkerhet och effekt av salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid behandling av 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). I båda studierna deltog 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  $\beta$ -agonist till inhalede kortikosteroid-behandling (salmeterol- flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalede kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalede kortikosteroider/långverkande  $\beta$ -agonist (salmeterol- flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalede 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)

Sammansatta effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Riskkvot 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 %)
Riskkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

### Pediatrisk population

I studien SAM101667 med 158 barn i åldrarna 6 till 16 år med symtomatisk astma, var kombinationen av salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som 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 inhalator (50/100 mikrogram, en inhalation två gånger per dag) med salmeterol/flutikasonpropionat dosreglerande inhalator (25/50 mikrogram, två inhalationer två gånger per dag) under en 12 veckorsperiod. Den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen i genomsnittlig PEF mätt på morgonen under veckorna 1–12 var för Diskus-gruppen 37,7 l/min och för dosreglerande inhalator-gruppen 38,6 l/min. För bägge behandlingsgrupperna sågs också förbättringar i användning av "vid behovs-medicinering" och symptomfria dagar och nätter.



En dubbelblind multicenterstudie som varade i 8 veckor utfördes för att undersöka säkerhet och effekt för salmeterol/flutikasonpropionat i dosinhalator (25/50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) jämfört med enbart flutikasonpropionat (50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) hos japanska barn (6 månader till 4 år gamla) 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 med långtidsbehandling med salmeterol/flutikasonpropionat i dosinhalator (25/50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) utvärderades under en 16 veckor lång, öppen, förlängningsperiod. Förlängningsperioden slutfördes av 93 % (268/288) av patienterna. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet som var genomsnittlig förändring från baslinjen av total symptom score för astma (dubbelblind period). Inget statistiskt signifikant bättre resultat för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med flutikasonpropionat påvisades (95 KI % [-2,47; 0,54],  $p = 0,206$ ). Det finns inga uppenbara skillnader i säkerhetsprofilen mellan salmeterol/flutikasonpropionat och enbart flutikasonpropionat (8 veckors dubbelblind period). Inte heller upptäcktes några nya säkerhetssignaler vid administrering av salmeterol/flutikasonpropionat under den 16 veckor långa öppna förlängningsperioden. Tillgängliga 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 patientjournaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och/eller inhalerat 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. 1612 (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 kvinnor med måttlig astma, för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som exponerats för andra inhalerade kortikosteroider (inte flutikasonpropionat) 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 i de olika grupperna 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 flutikasonpropionatexponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultaten från en studie av 15 840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i allmänmedicinska 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. Därför har båda läkemedlens farmakokinetik granskats var för sig.

#### Salmeterol:

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer har därför ingen betydelse vid förutsägande av terapeutisk effekt. Endast begränsade farmakokinetiska 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 och 11 % beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Det kan hända att slutet av en inhalation sväljs men det bidrar endast till en låg systemexponeringen. Den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (1150 ml/min), en stor distributionsvolym (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 cytokrom P450 enzymet CYP3A4 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 dos inhalationsspray 25 mikrogram/50 mikrogram (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan andningsbehållare) eller Seretide Diskus 50 mikrogram/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 Seretide dos inhalationsspray med andningsbehållare (107 pikogram (pg) timme/ml [95 % KI: 45,7; 252,2]) och Seretide Diskus (138 pg timme/ml [95 % KI: 69,3; 273,2]), men lägre för Seretide dos inhalationsspray (24 pg timme/ml [95 % KI: 9,6; 60,2]). Systemisk exponering för salmeterol var liknande för Seretide dos inhalationsspray, Seretide dos inhalationsspray med andningsbehållare och Seretide Diskus (126 pg timme/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pg timme/ml [95 % KI: 54, 200] respektive 110 pg timme/ml [95 % KI: 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 relaterat till höga doser.

Reproduktionsstudier i djurförsök har kortikosteroider 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 salmeterolxinafoat 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 (HFA134a)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Innehållet i metallbehållaren är under tryck. Utsätt inte för temperaturer över 50 °C, skydd från direkt solljus. Punktera, bryt eller bränn aldrig metallbehållaren även om den är tom.

Som med de flesta inhalationssprayer packade i tryckbehållare finns det en risk att effekten försämras, när inhalationssprayeren är kall.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Inhalationssprayeren förvaras under tryck i en 8 ml stor metallbehållare, som är lackerad på insidan och försluten med en doseringsventil. Metallbehållaren är placerad i en lila plastinhalator med spraymunstycke försett med en skyddshuv. 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. En tryckbehållare innehåller 120 doser.

Förpackningsstorlekar:

1 x 120 doser

2 x 120 doser

3 x 120 doser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **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**

GlaxoSmithKline Oy  
Porkalagatan 20 A  
00180 Helsingfors

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

Seretide Evohaler 25 mikrogram/50 mikrogram/dos: 16181

Seretide Evohaler 25 mikrogram/125 mikrogram/dos: 16182

Seretide Evohaler 25 mikrogram/250 mikrogram/dos: 16183

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

Datum för det första godkännandet: 15.1.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 7.9.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

9.11.2023