

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serefarm 50 mikrog/100 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu  
Serefarm 50 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu  
Serefarm 50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kertainhalaationa saatava annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 47 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattisuolamuotona) ja 93, 230 tai 461 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa annosteltua 50 mikrogramman salmeteroli (salmeteroliksinafoaattisuolamuotona) ja 100, 250 tai 500 mikrogramman flutikasonipropionaattiannosta.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annos sisältää enintään 13 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Astma

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
- tai
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan sekä inhaloiduilla kortikosteroideilla että pitkävaikutteisilla  $\beta$ 2-agonisteilla.

Huom.: Serefarm vahvuus 50 mikrogrammaa/100 mikrogrammaa/annos ei ole tarkoituksenmukainen käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma.

#### Keuhkohtaumatauti (COPD)

Sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsivien potilaiden oireenmukainen hoito (Serefarm), joiden FEV1 on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataatiokoetta) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Serefarm-valmistetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun oireita ei ilmene.

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Serefarm-annostus pysyy optimaalisena ja jotta hoitoa muutetaan vain lääkärin suosituksesta.

Potilaille tulee antaa sitä Serefarm-vahvuutta, joka sisältää sopivan flutikasonipropionaattiannoksen sairauden vaikeusasteeseen nähden. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopivat annokset beeta2-agonistia ja/tai kortikosteroidia.

#### Suosittelava annostus:

##### Astma:

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:*

- Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

Tai

- yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

tai

- yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

**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 Serefarm-inhalaatiot 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.

Lyhyttä hoitokokeilua Serefarm-valmisteella 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 yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 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. Serefarm ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. Serefarm vahvuus 50 mikrog/100 mikrog/annos ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmälääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

#### *Pediatriset potilaat*

*Yli 4-vuotiaat lapset:*

- Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Suurin hyväksytty Serefarm-valmisteella annosteltu flutikasonipropionaattiannos lapsille on 100 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin käytöstä alle 4-vuotiaille lapsille ei ole tietoja.

#### (COPD)

Aikuiset:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### *Erityisryhmät*

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

#### Inhalaattorin käyttö:

Annostelija avataan ja saatetaan käyttövalmiiksi työntämällä annostelijan sivussa olevaa annosvipua. Suukappale pannaan suuhun ja huulet suljetaan sen ympärille. Jauhe inhaloidaan ja annostelija suljetaan käytön jälkeen. Yksityiskohtaiset käyttöohjeet, ks. pakkausseloste.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Taudin vaikeutuminen

Serefarm ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuuttien astmaoireiden hoitoon. Siksi potilaalla tulisi olla käytettävissään nopea- ja lyhytvaikutteinen bronkodilattori ja potilasta tulisi kehottaa pitämään tätä inhalaattoria aina mukanaan akuuttien astmaoireiden lievitystä varten.

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

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

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

Äkillinen ja etenevä 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 Serefarm-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Pienintä tehokasta Serefarm-annosta tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Keuhkohtaumatautipotilaiden pahenemisvaiheiden hoitoon käytetään tyypillisesti systeemisiä kortikosteroideja. Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pahenevat Serefarm-hoidon aikana.

Astmapotilaiden Serefarm-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa. Keuhkohtaumapotilailla hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireellinen dekompenzaatio ja lopettaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa.

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

#### Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Salmeteroli-flutikasonipropionaatti voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Serefarm tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epäsäännöllinen lyöntirytmä ja

potilaille joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

### Hyperglykemia

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

### Paradoksaalinen bronkospasmi

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 Serefarm-valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

$\beta$ 2-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

### Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

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 ”Pediatriset 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 ja 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 kirurgiasa.

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. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat myös olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

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

### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvuun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärin on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

### Yhteisvaikutukset potentiaalisten CYP3A4 estäjien kanssa

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Serefarm-valmisteiden kanssa lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QTc-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.

### Pediatriiset 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. **Hengitettävän kortikosteroidin annos tulisi pienentää pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pidetään tehokkaasti hallinnassa.**

### Apuaine

Serefarm sisältää laktoosimonohydraattia 13,3 mg/ annos. Tämä määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille ihmisille. Apuaineen laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

$\beta_2$ -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta-salpaajien käyttöä tulisi välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä.  $\beta_2$ -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astma-kohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

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

#### Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi CYP3A4:n välittämästä systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille 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 oletetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaanumista 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 systeemisistä 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<sub>max</sub> ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QTc-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

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

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

##### *Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

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

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

### Hedelmällisyys

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

#### Raskaus

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 raskautta) ei osoita Serefarm-valmisteen olevan sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta  $\beta$ 2-adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Serefarm 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 ihmisen 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 Serefarm-hoito, sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Salmeterolilla ja flutikasonipropionaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, ellei ilmene haittavaikutuksia, kuten näön hämärtymistä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyneet haittatapahtumat on lueteltu alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Lumelääkehoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyttä ei ole huomioitu.

<b>Elinjärjestelmä:</b>	<b>Haittatapahtumat</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<b>Infektiot</b>	Suun ja nielun kandidiaasi Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla) <sup>1,3,5</sup> Keuhkoputkitulehdus <sup>1,3</sup>	Yleinen
	Ruokatorven kandidiaasi	Harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti:	
	Ihon yliherkkyysoireet, Hengitysoireet (dyspnea)	Melko harvinainen
	Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	Harvinainen

	Hengitysoireet (bronkospasmi) Anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki	
<b>Umpieritys</b>	Cushingin oireyhtymä <sup>4</sup> , Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet <sup>4</sup> , Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta <sup>4</sup> , Lasten ja nuorten kasvun hidastuminen <sup>4</sup> , Luiden mineraalitiheyden väheneminen <sup>4</sup>	Harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Hypokalemia <sup>3</sup>	Yleinen
	Hyperglykemia <sup>4</sup>	Melko harvinainen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Ahdistus Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)	Harvinainen
	Masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	Päänsärky <sup>1</sup>	Hyvin yleinen
	Vapina	Melko harvinainen
<b>Silmät</b>	Kaihi	Melko harvinainen
	Glaukooma <sup>4</sup>	Harvinainen
	Näön hämärtyminen <sup>4</sup>	Tuntematon
<b>Sydän</b>	Sydämen tykyttely Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris	Melko harvinainen
	Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)	Harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Nasofaryngiitti <sup>2,3</sup>	Hyvin yleinen
	Kurkun ärsytys <sup>1,3</sup> Äänen käheys/dysfonia <sup>1,3</sup> Sinuiitti <sup>1,3</sup>	Yleinen
	Paradoksinen bronkospasmi <sup>4</sup>	Harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Kontuusio <sup>1,3</sup>	Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja Sidekudos</b>	Lihaskouristelu Tapaturmaiset murtumat Nivelsärky <sup>1,3</sup> Lihassärky	Yleinen

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

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

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

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

<sup>5</sup>Ks. kohta 5.1

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

β2-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 Serefarm-valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

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

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yliannostusta koskevaa dataa ei ole saatavilla kliinisistä tutkimuksista, mutta tiedot molempien lääkeaineiden yliannostuksesta ovat seuraavat:

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

#### Akuutti

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

#### 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 Serefarm-hoitoa tulisi vielä jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset lääkkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Serefarm sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Kummankin lääkkeen vaikutusmekanismit on kuvattu jäljempänä.

#### *Salmeteroli*

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

Salmeteroli saa aikaan pidempään, vähintään 12 tuntia, kestäväen keuhkoputkien laajenemisen kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten beeta2-agonistien suositusannokset.

#### *Flutikasonipropionaatti:*

Suositteluna annoksina inhalaationa annettulla flutikasonipropionaatilla on anti-inflammatorinen glukokortikoidivaikutus keuhkoissa, minkä seurauksena astman oireet lievittyvät ja pahenemisvaiheet vähenevät. Inhalaationa annettulla flutikasonipropionaatilla on vähemmän haittavaikutuksia kuin systeemisesti annetuilla kortikosteroideilla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmälle suoritettut kliiniset astmatutkimukset*

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Tutkimukseen osallistui 3416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta. Annosa nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin **\*\*täysin hallintaan** tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmää saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista. Salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmää käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

\*Astman *hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmällä kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmää 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 salmeteroli-flutikasonipropionaatti-yhdistelmää 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 (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)</b>	78%	50%	70%	40%

<b>Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75%	44%	60%	28%
<b>Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (> 500–1000 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 häiritseviä vaikutuksia

\*\*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 häiritseviä vaikutuksia

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

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

*Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä tehdyt kliiniset keuhko- ja sydäntautitutkimukset* TORCH oli kolmivuotinen tutkimus, jossa selvitettiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeterolin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatin 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai lumelääkkeen vaikutusta keuhko- ja sydäntautia sairastavien potilaiden kaikista syistä johtuvaan kuolleisuuteen. Keuhko- ja sydäntautipotilaat, joilla alkutilanteen FEV1 ennen bronkodilataatiokoetta oli alle 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun lääkehoitoon. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista keuhko- ja sydäntautien lääkehoitoa paitsi inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden elossaolo vuoden 3 kohdalla arvioitiin riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla vertailussa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä vs. lumelääke.

	<b>Lumelääke</b> N = 1524	<b>Salmeteroli</b> 50 N = 1521	<b>Flutikasonipropionaatti</b> 500 N = 1534	<b>Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä</b> 50/500
--	------------------------------	--------------------------------------	---	---

				N = 1533
Kaikista syistä johtunut kuolleisuus vuoden 3 kohdalla				
kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
riskisuhde vs. plasebo (luottamusväli) p-arvo	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
riskisuhde Serefarm 50/500 vs. komponentit (luottamusväli) p-arvo	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

<sup>1</sup> P-arvo ei merkitsevää, kun kaksi ensisijaisen tehovertailun välianalyysiä (log rank -analyysi, stratifioitu tupakointitatuksen mukaan) otetaan huomioon.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneiden potilaiden elossaolossa nähtiin positiivinen suuntaus verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuksen kolmen vuoden aikana. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää ( $p \leq 0,05$ ).

Kolmen vuoden kuluessa keuhkohtaumatautiin liittyvistä syistä kuolleiden prosentuaalinen osuus oli 6,0 % lumelääkeryhmässä, 6,1 % salmeteroliryhmässä, 6,9 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 4,7 % salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneen ryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, flutikasonipropionaattiryhmässä tai lumelääkeryhmässä (keskiarvo salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, flutikasonipropionaattiryhmässä 0,93 ja lumelääkeryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 % (95 %:n luottamusväli: 19-31 %;  $p < 0,001$ ) verrattuna plaseboon, 12 % vähenemistä verrattuna salmeteroliin (95 %:n luottamusväli: 5-19 %,  $p = 0,002$ ) ja 9 % verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % luottamusväli: 1-16 %;  $p = 0,024$ ). Salmeteroli vähensi lumelääkkeeseen verrattuna pahenemisvaiheiden määriä merkitsevästi 15 % (95 %:n luottamusväli 7-22 %;  $p < 0,001$ ), ja flutikasonipropionaatti vastaavasti 18 % (95 %:n luottamusväli: 11-24 %;  $p < 0,001$ ).

St George's Respiratory Questionnaire (SRGQ) -kyselyllä mitattu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kaikilla aktiivista lääkettä sisältäneillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä -3,1 yksikköä lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli -4,1 - -2,1;  $p < 0,001$ ). Salmeteroliin verrattuna se oli -2,2 yksikköä ( $p < 0,001$ ) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna -1,2 yksikköä ( $p = 0,017$ ). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkittävänä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittatapahtumana kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % lumelääkeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ja lumelääkkeen välinen riskisuhde: 1,64 (95 %:n luottamusväli: 1,33-2,01;  $p < 0,001$ ). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijassa keuhkokuumeesta johtuvien hoidonaikeisten kuolemien määrä oli lumelääkeryhmässä 7, salmeteroliryhmässä 9, flutikasonipropionaattiryhmässä 13 ja salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 8. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (lumelääkeryhmässä 5,1 %, salmeteroliryhmässä 5,1 %, flutikasonipropionaattiryhmässä 5,4 % ja salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 6,3 %; riskisuhde salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä vs. lumelääke: 1,22 (95 %:n luottamusväli: 0,87-1,72;  $p < 0,248$ ).

Lumekontrolloiduissa yli 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän (50/500 mikrogrammaa) säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta ja oireita lievittävän lääkityksen käyttöä.

Tutkimukset SCO40043 ja SCO100250 olivat rinnakkaisryhmissä tehtyjä satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja toistotutkimuksia potilaille, joilla oli keuhkohtaumatauti ja joiden FEV1 oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita. Tutkimuksissa verrattiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa; tätä annosta ei ole hyväksytty Euroopan Unionissa keuhkohtaumataudin hoitoon), ja pelkän salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta keskivaikeiden/vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoidoksi suun kautta otettua kortikosteroidia ja/tai antibiootteja tai johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat ei-sokkoutetusti salmeterolia/flutikasonipropionaattia (50/250 mikrogrammaa) keuhkohtaumataudin lääkityksen yhdenmukaistamiseksi ja taudin vakauttamiseksi ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutetulle lääkehoidolle 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmään (50/250 mikrogrammaa) (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman keuhkohtaumataudin lääkehoidon lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita lukuun ottamatta. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (beeta2-agonistien ja antikolinergien), ipratropium/salbutamoliyhdistelmävalmisteiden, oraalisten beeta2-agonistien ja teofylliinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Suun kautta otettujen kortikosteroidien ja antibioottien käyttö oli sallittua keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon erityisten hoito-ohjeiden mukaan. Potilaat käyttivät salbutamolia tarpeen mukaan koko tutkimusajan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin (50/250) yhdistelmähoidolla keskivaikeita/vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita oli vuodessa merkittävästi vähemmän kuin salmeterolihoitolla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,58–0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 ja 1,59 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,58–0,83;  $p < 0,001$ ). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vaikeaan pahenemisvaiheeseen, oraalista kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV1-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) merkittävästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Haittavaikutusprofiilit olivat samankaltaiset lukuun ottamatta keuhkokuumetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) saaneessa ryhmässä verrattuna salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaalla (7 %) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/250 mikrogrammaa) saaneessa ryhmässä ja 25 potilaalla (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin TORCH-tutkimuksessa, jossa käytettiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa

## Astma

### *Salmeterolilla tehty astman kliininen 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 merkittäviä eroja, tutkimus osoitti astmaan liittyvien kuolemien lisääntyneen merkittävästi 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 kortikosteroidia.

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

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

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. 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	
	Salmeteroliflutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroliflutikasoni-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
Endo-trakeaaline 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 ajan ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen havaittiin kummassakin tutkimuksessa lyhentyneen salmeteroli-flutikasonipropionaatilla verrattuna flutikasonipropionaattiin. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroliflutikasoni- propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä Flutikasoni- propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroliflutikasoni- propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni- propionaatti (n = 3 101)
Tutkittavat, joiden astma paheni	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeteroli- flutikasoni- propionaatin/ Flutikasoni- propionaatin 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 sairastanutta 6–16-vuotiaasta 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 12 viikon tutkimuksessa hoidettiin 4–11-vuotiaita lapsia (n = 257) joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä (50/100 mikrogrammaa) tai antamalla kahdesti vuorokaudessa sekä 50 mikrogrammaa salmeterolia että 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Molemmissa hoitoryhmissä uloshengityksen huippuvirtaus parani 14 %, oireipisteet paranivat ja salbutamolikohtauslääkkeen käyttö väheni. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut eroja. Turvallisuusparametreissa ei ollut eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä.

Yhdessä 12 viikon tutkimuksessa satunnaistettiin rinnakkaisryhmiin pitkäaikaista astmaa sairastaneita 4–11-vuotiaita lapsia (n = 203), jotka oireilivat inhaloitavassa kortikosteroidihoidossa. Turvallisuuden selvittäminen oli tutkimuksen ensisijainen tavoite. Lapset saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/100 mikrogrammaa) tai pelkkää flutikasonipropionaattia (100 mikrogrammaa) kahdesti vuorokaudessa. Kaksi salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista ja viisi flutikasonipropionaattia saaneista lapsista keskeytti tutkimukseen osallistumisen astman pahenemisen vuoksi. Kahdentoista viikon jälkeen yhdelläkään lapsella kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut poikkeuksellisen alhaista 24 tunnin kortisolin eritystä virtsaan. Turvallisuusprofiilissa ei ollut mitään eroja hoitoryhmien välillä.

### Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnyinäisten 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 synnyinäistä epämuodostumaa. 1 612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnyinäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnyinäiselle 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 synnyinäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnyinäisten 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 synnyinäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa voidaan käsitellä 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 matalia 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. Astma- tai keuhkohtaumapotilaiden 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 löydetty ulosteesta.



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

### Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä hyödynnettiin tietoja yhdeksästä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin eri inhalaatiolaitteita (Diskus, annossumutin) ja joihin osallistui 350 astmapotilasta iältään 4-77 vuotta (potilaista 174 oli 4-11-vuotiaita). Analyysin mukaan systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli salmeteroli ja flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 -yhdistelmähoidon jälkeen suurempi kuin flutikasonipropionaatti Diskus 100 -hoidon jälkeen.

Geometrinen keskiarvo (90 % CI) salmeteroli/flutikasonipropionaatille verrattuna flutikasonipropionaatti Diskukseen lapsilla ja nuorilla / aikuisväestöllä:

Hoito (tutkimusvalmiste vs. vertailuvalmiste)	Populaatio	AUC	Cmax
Salmeteroli/ flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 vs. flutikasonipropionaatti Diskus 100	Lapset (4-11 v)	1,20 [1,06-1,37]	1,25 [1,11-1,41]
Salmeteroli/ flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 vs. flutikasonipropionaatti Diskus 100	Nuoret/Aikuiset (≥ 12 v)	1,52 [1,08-2,13]	1,52 [1,08-2,16]

21 vuorokautta kestäneen salmeteroli/flutikasonipropionaatti 25/50 mikrog -annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkeen kanssa tai ilman) tai salmeteroli/flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 mikrog (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) -hoidon vaikutusta arvioitiin 31:llä 4–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli lievä astma.

Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä salmeteroli-annossumuttimella, salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkeen kanssa, että salmeteroli/flutikasonipropionaatti-Diskuksella (126 pg/h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg/h/ml [95 % CI: 54, 200], 110 pg/h/ml [95 % CI: 55, 219]). Systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli samanlainen salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) ja salmeteroli/flutikasonipropionaatti-Diskuksella (138 pg/h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), mutta pienempi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]).

### 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 takaraivoluuun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksi-nafoaatti tai flutikasonipropionaatti eivät kumpikaan osoittaneet potentiaalia geneettiseen toksisuuteen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitovalkuaista)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Muotoon valetuissa muovipakkauksissa tuleva inhalaatiojauhe on läpipainopakkauksissa, joissa on OPA/alumiini/PVC-pohjanauha ja lakattu alumiini/PET/paperi-päälisosa folionauhassa. Laitteessa on suukappale ja annoslaskin. Laite sisältää folionauhan, jossa on 60 säännöllisesti sijoitettua läpipainopakkausta.

Muovisia annostelulaitteita on saatavana pahvipakkauksissa, joissa on

1 x 60 annosta

2 x 60 annosta

3 x 60 annosta

10 x 60 annosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Serefarm-valmiste vapauttaa jauhetta, joka inhaloidaan keuhkoihin. Serefarm-pakkauksessa ooleva annoslaskin ilmoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä. Annostelijan tarkat käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

50 mikrog/100 mikrog/annos: 39319

50 mikrog/250 mikrog/annos: 39324

50 mikrog/500 mikrog/annos: 39326

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.05.2022

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serefarm 50 mikrogram/100 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos  
Serefarm 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos  
Serefarm 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild inhalation ger en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) på 47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 93, 230 eller 461 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avdelad dos på 50 mikrogram av salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 100, 250 eller 500 mikrogram flutikasonpropionat.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje avdelad dos innehåller cirka 13 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Astma

Serefarm 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

Den lägsta styrkan (Serefarm 50 mikrogram/100 mikrogram) lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma.

#### Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Serefarm är indicerad för symptomatisk behandling av patienter med KOL med ett  $FEV_1 < 60\%$  av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symptom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Serefarm ska användas dagligen, även vid symptomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare.

Dosen av Serefarm ska anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens

svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av  $\beta_2$ -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

#### Rekommenderad dosering:

#### Astma

*Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:*

- 1 inhalation i styrkan 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen

eller

- 1 inhalation i styrkan 50 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen

eller

- 1 inhalation i styrkan 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

**Dosen ska 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 inhaleerade kortikosteroider.** Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande  $\beta_2$ -agonist titreras till Serefarm givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Serefarm kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling 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 på 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 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 enbart inhalerat flutikasonpropionat när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Serefarm är inte avsett som initial behandling vid mild astma.

Serefarm i styrkan 50 mikrogram/100 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.

#### *Pediatrik population*

*Barn 4 år och äldre:*

- 1 inhalation i styrkan 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Serefarm högsta godkända dos flutikasonpropionat till barn är 100 mikrogram 2 gånger dagligen.

Användning av salmeterol och flutikasonpropionat till barn under 4 år har inte dokumenterats.

#### KOL

*Vuxna:*

- 1 inhalation i styrkan 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

#### *Speciella patientgrupper:*

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

#### Hantering av inhalator

Efter att inhalatorn öppnats, matas en dos fram. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras och inhalatorn stängas. Se bipacksedeln för detaljerade instruktioner.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Försämrad sjukdom

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

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

Ökat behov av användning symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad kontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

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

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Serefarm. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas (se avsnitt 4.2).

För KOL-patienter med exacerbationer, är behandling med systemiska kortikosteroider vanligtvis indicerat, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Serefarm.

Behandling med Serefarm ska inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Som med övriga inhalerade kortikosteroider ska Serefarm 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.

#### Kardiovaskulära effekter

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

#### Hyperglykemi

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

### Paradoxal bronkospasm

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

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

### Systemiska kortikosteroideffekter

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 Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrisk population nedan för information om de systemiska effekterna av 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 symptomkontroll 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.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarkfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

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

### Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalede kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

### Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt OTC-intervall 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).

### Synrubbningar

Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar 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  $\geq 1000$  mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman.**

### Hjälpämnen

Serefarm innehåller laktosmonohydrat upp till 13,3 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpmämnat laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

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

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

Samtidig användning av andra  $\beta$  adrenera läkemedel 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 är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg två gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.



I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol ökade expositionen med 150% efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itrakonazol, läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska expositionen 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

#### *Potentia CYP3A4-hämmare*

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

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalveringstiden 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 biverkningar av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, telitromycin, ritonavir).

#### *Måttliga CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponeringen 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 1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av  $\beta_2$  adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

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

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

### Amning

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

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk 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 Serefarm 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

Salmeterol och flutikasonpropionat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, såvida inte biverkningar som dimsyn uppstår.

#### 4.8 Biverkningar

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

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

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg, pneumoni (hos KOL-patienter) <sup>1,3,5</sup> , bronkit <sup>1,3</sup>	Vanliga
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktioner, andningssymtom (dyspné)	Mindre vanliga
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg), andningssymtom (bronkospasm), anafylaktiska reaktioner inkl anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom <sup>4</sup> , Cushingliknande symtombild <sup>4</sup> , binjurebarksuppression <sup>4</sup> , hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar <sup>4</sup> , minskad bentäthet <sup>4</sup>	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi <sup>3</sup>	Vanliga
	Förhöjda blodglukosnivåer <sup>4</sup>	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Oro, sömnsvårigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inkl psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk <sup>1</sup>	Mycket vanliga
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom <sup>4</sup>	Sällsynta
	Dimsyn <sup>4</sup>	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer, takykardi, förmaksflimmer, kärlkramp	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit <sup>2,3</sup>	Mycket vanliga
	Halsirritation, heshet/dysfoni, sinuit <sup>1,3</sup>	Vanliga
	Paradoxal bronkospasm <sup>4</sup>	Sällsynta

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken <sup>1,3</sup>	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp, frakturer <sup>1,3</sup> , artralgi, myalgi	Vanliga

<sup>1</sup>Rapporteras också frekvent i placebogrupperna

<sup>2</sup>Rapporteras också mycket frekvent i placebogrupperna

<sup>3</sup>Rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie

<sup>4</sup>Se avsnitt 4.4

<sup>5</sup>Se avsnitt 5.1

#### 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 och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Serefarm 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 produkten använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Serefarm.

#### Pediatrisk population

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

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

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

#### Akut överdosering

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

### Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation

Binjurebarkfunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

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

## 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

Serefarm 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 "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 utan de biverkningar som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol och flutikasonpropionat 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 salmeterol och flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

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

De totala studieresultaten visar:

<b>Antal patienter (i procent) som uppnådde *Välkontrollerad (WC) och **Totalkontrollerad (TC) astma under 12 månader</b>		
	<b>Salmeterol/FP</b>	<b>FP</b>

<b>Behandling före studien</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 (≤500 mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>	75%	44%	60%	28%
<b>Medeldos ICS (&gt;500-1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>	62%	29%	47%	16%
<b>Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna</b>	71%	41%	59%	28%

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande beta-2-agonister), BDP (beklometasondipropionat)

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

\*\*Fullt-kontrollerad astma: inga symptom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion ≥ 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 salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling 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 ≥18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) salmeterol/flutikasonpropionat under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, ger en liten ökning av β-agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]; muskelkramper 6 [3 %] mot 1 [< 1 %], och en liknande incidens av inhalerade kortikosteroidrelaterade biverkningar (t ex candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger om dagen. Den lilla ökningen av β-agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av salmeterol/flutikasonpropionat-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

#### *Salmeterol och flutikasonpropionat i kliniska studier vid KOL*

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på FEV<sub>1</sub> < 60% av förväntat normalvärde randomiserades till dubbel-blind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Salmeterol/FP 50/500 N = 1533</b>
<b>Alla dödsfall efter 3 år</b>				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)

Hazard Ratio vs Placebo (KI) p-värde	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00 ) 0,052 <sup>1</sup>
Hazard Ratio salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

<sup>1</sup>Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en logrankningsanalys stratifierad för rökvanor.

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med salmeterol/flutikasonpropionat jämfört mot placebo under treårsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån  $p < 0,05$ .

Antal patienter som dog inom tre år på grund av KOL-relaterade orsaker var 6,0% för placebo, 6,1% för salmeterol, 6,9% för FP och 4,7% för salmeterol/flutikasonpropionat.

Antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med salmeterol/flutikasonpropionat -behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (i medeltal för salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen 0,85 jämfört mot 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 för placebo). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19 % till 31 %;  $p < 0,001$ ) jämfört mot placebo, 12 % jämfört mot salmeterol (95 % KI: 5 % till 19 %,  $p = 0,002$ ) och 9 % jämfört mot FP (95 % KI: 1 % till 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol och FP reducerade signifikant antalet exacerbationer jämfört mot placebo med 15 % (95 % KI: 7 % till 22%;  $p < 0,001$ ) respektive 18 % (95 % KI: 11 % till 24 %;  $p < 0,001$ ).

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) förbättrades av alla aktiva behandlingsregimer jämfört mot placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren var för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört mot placebo -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 till -2,1;  $p < 0,001$ ), jämfört mot salmeterol -2,2 enheter ( $p < 0,001$ ) och jämfört mot FP -1,2 enheter ( $p = 0,017$ ). En minskning med 4 enheter anses som kliniskt relevant.

Under 3-årsperioden uppskattades sannolikheten att pneumoni skulle rapporteras som biverkning till 12,3% för placebo, 13,3% för salmeterol, 18,3% för FP och 19,6 % för salmeterol/flutikasonpropionat (Hazard ratio för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 till 2,01,  $p < 0,001$ ). Ingen ökning av antal dödsfall sågs som relaterades till pneumoni; antal dödsfall under behandlingstiden som pneumoni bedömdes vara primärorsaken var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för salmeterol/flutikasonpropionat. Det fanns ingen signifikant skillnad i frakturfrekvens (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP och 6,3 % salmeterol/flutikasonpropionat; Hazard ratio för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,22, 95% KI: 0,87 till 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebo-kontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vid behovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier i vilka effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen med avseende på årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV<sub>1</sub> 50 % mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en run-in period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/ FP 50/250 för att standardisera KOL-terapi och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT n=776) eller salmeterol (totalt ITT n=778). Innan run-in, avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidig inhalerade långverkande bronkdilaterare ( $\beta_2$ -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala  $\beta_2$ -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 och 1,53 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83,  $p < 0,001$ ). SCO100250: 1,10 och 1,59 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83,  $p < 0,001$ ). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och fördosering på morgonen FEV<sub>1</sub>) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända bieffekter (candiasis och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumoni-relaterade händelser rapporterades för 55 (7%) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3%) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade incidensen av rapporterade pneumonier med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som incidensen som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen i TORCH.

## Astma

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

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

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

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

astma som krävde systemiska kortikosteroider).

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

### Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Enbart FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Enbart FP (n = 3 101)
Sammanfattade effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Risikovot salmeterol-FP/FP (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 salmeterolflutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Enbart FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Enbart FP (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Risikovot salmeterol-FP/FP (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 att den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symptomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 257], som behandlades antingen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 eller med salmeterol 50 mikrogram och flutikasonpropionat 100 mikrogram två gånger dagligen. Bägge behandlingsarmarna upplevde en 14 % ökning av toppexpirationsflödet samt förbättrad symtompoäng och vid behovsanvändning av salbutamol. Det fanns inga skillnader mellan de två behandlingsarmarna. Det fanns inga skillnader i säkerhetsparametrar mellan de två behandlingsarmarna.



I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 203] med bestående astma och som var symtomatisk på inhalerad kortikosteroid. Barnen randomiserades i parallella studiegrupper och säkerhet var det primära målet. Barnen fick antingen salmeterol/flutikasonpropionat (50/100 mikrogram) eller enbart flutikasonpropionat (100 mikrogram) två gånger dagligen. Två barn på salmeterol/flutikasonpropionat och fem barn på flutikasonpropionat avbröt på grund av förvärrad astma. Efter 12 veckor hade inga barn i någon av behandlingsgrupperna onormalt låg 24 timmars urinkortisolutsöndring. Det fanns inga andra skillnader i säkerhetsprofilen mellan behandlingsarmarna.

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig:

### Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Dessutom finns endast begränsad farmakokinetisk data 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 5-11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

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

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

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4 enzymet 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.

### Pediatrik population

I en populationsfarmakokinetisk analys som använder data från 9 kontrollerade kliniska studier med olika enheter (diskus, evohaler) vilka inkluderade 350 patienter med astma i åldrarna 4-77 år (174 patienter 4 till 11 års ålder) en högre systemisk exponering av flutikasonpropionat sågs efter behandling med salmeterol och flutikasonpropionat Diskus 50/100 jämfört med flutikasonpropionat Diskus 100.

Geometriskt medelvärde Ratio [90 % KI] för salmeterol/flutikasonpropionat jmf. flutikasonpropionat Diskus. Jämförelse i barn- och ungdomspopulationen/vuxna populationen:

Behandling (test jmf. ref)	Population	AUC	C <sub>max</sub>
Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100 jmf. flutikasonpropionat Diskus 100	Barn (4-11 år)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100 jmf. flutikasonpropionat Diskus 100	Ungdomar/vuxna (≥12 år)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

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

### **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.

I reproduktionsstudier i djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomsplattor, 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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Inhalationspulvret ligger förpackat i blister som hålls på en OPA/Alu/PVC basremsa, med en papper/PET/Alu lackerad lockfolieremsa i den gjutna plastanordningen utrustad med ett munstycke och dosräknare. Enheten innehåller en folieremsa med 60 regelbundet placerade blister.

Plastanordningarna är förpackad i kartong i förpackningsstorlekar:

1 x 60 doser

2 x 60 doser

3 x 60 doser

10 x 60 doser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Substansen i Serefarm frigörs vid inandning och följer med andningsluften ned i luftrören. Serefarm är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar.

Detaljerad bruksanvisning medföljer förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

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

50 mikrogram/100 mikrogram/dos: 39319  
50 mikrogram/250 mikrogram/dos: 39324  
50 mikrogram/500 mikrogram/dos: 39326

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.05.2022.