

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seretide 25/50 inhalasjonsaerosol, suspensjon
Seretide 25/125 inhalasjonsaerosol, suspensjon
Seretide 25/250 inhalasjonsaerosol, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose inneholder salmeterolxinafoat tilsvarende salmeterol 25 mikrogram og flutikasonpropionat 50 mikrogram, 125 mikrogram eller 250 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta2-agonist og kortikosteroid er indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Seretide må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Effekt på symptomer inntreffer etter 10-20 minutter (effekt av salmeterol). Effekt på inflammasjon (effekt av flutikasonpropionat) inntreffer etter 4-7 dager.

Behandlingen må kontrolleres regelmessig av lege, slik at pasienten til enhver tid får den riktige styrke Seretide. Behandlingen må ikke avsluttes brått, og dosen endres kun etter avtale med legen. Dosen justeres til man oppnår kontroll, eller lavest mulig dose som gir tilfredsstillende klinisk effekt. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste styrke 2 ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med kortikosteroid alene. Det er viktig å følge opp pasientene regelmessig ved nedtrapping av behandling. Som et alternativ kan pasienter som har behov for langtidsvirkende beta2-agonist titreres til Seretide dosering 1 gang daglig, dersom dette anses å kunne opprettholde symptomkontroll. Ved dosering 1 gang daglig gis dosen fortrinnsvis om kvelden ved nattlige symptomer, respektive om morgenen til de pasienter som har mest symptomer om dagen.

Munnen bør skylles og halsen gurgles med vann etter hver inhalasjon. Dette forebygger heshet og candidainfeksjon (se pkt 4.8).

Dersom aktuell dosering ikke dekkes av Seretide, forskrives passende dose beta-agonist og/eller kortikosteroid.

Voksne og barn over 12 år:

2 inhalasjoner (å 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller

2 inhalasjoner (å 25 mikrogram salmeterol og 125 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller

2 inhalasjoner (å 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Pediatrisk populasjon:

Barn over 4 år:

2 inhalasjoner (å 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Sikkerhet og effekt av Seretide hos barn under 4 år er ikke etablert (se pkt 5.1).

Spesielle pasientgrupper:

Det er ikke nødvendig å justere dosen ved behandling av eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Administrasjonsmåte:

Seretide skal kun brukes til inhalasjon. Pasienter bør instrueres nøye i riktig bruk av inhalatoren sin (se bruksanvisning nederst i preparatomtalen).

Bruk av inhalasjonskammer anbefales til pasienter med koordineringsproblemer, inkludert barn og eldre, da de kan ha problemer med å koordinere sprayutløseren med inhalasjon.

Pasienter bør instrueres i riktig bruk av inhalasjonsaerosol og kammer, og inhalasjonsteknikken bør kontrolleres for å sikre en optimal effekt av behandlingen.

Pasienter bør bruke samme inhalasjonskammer, da bytte av inhalasjonskammer kan medføre endring av mengde dose inhalert til lungene. Dersom man likevel av en eller annen grunn må bytte inhalasjonskammer, eller ved oppstart av behandling, skal man alltid forsøke å titrere dosen til laveste effektive vedlikeholdsdose.

En klinisk studie viste at pediatrike pasienter som bruker et inhalasjonskammer oppnådde lik eksponering som voksne uten bruk av inhalasjonskammer og pediatrike pasienter som brukte Diskus. Dette bekrefter at bruk av inhalasjonskammer kompenserer for dårlig inhalasjonsteknikk (se pkt 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor hjelpestoffet listet i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling av astma bør normalt følge et trinnvis program.

Seretide inhalasjonsaerosol bør ikke brukes til behandling av akutte astmasymptomer, der en bronkodilatator med rask innsettende effekt og kort virketid er nødvendig. Pasientene bør gis råd om alltid å ha sin anfallsmedisin tilgjengelig til behandling ved et akutt astmaanfall.

Pasienter bør ikke starte med Seretide ved en eksaserbasjon, eller dersom de har en signifikant eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Seretide. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Seretide.

Dersom pasienten må øke forbruket av beta-2-agonister med kort virketid for å kontrollere astmasymptomene, tyder dette på en forverring av sykdommen.

Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende og man bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid.

Når kontroll av astmasymptomer oppnås, kan det vurderes å gradvis redusere dosen av Seretide. Det er viktig å følge opp pasientene regelmessig ved nedtrapping av behandling. Den laveste dosen av Seretide som gir effekt bør benyttes (se pkt 4.2).

Behandling med Seretide bør ikke avbrytes brått hos pasienter med astma på grunn av fare for eksaserbasjon. Behandlingen må gradvis nedtrappes under kontroll av lege. For pasienter med kols kan opphør av behandlingen medføre symptomatisk dekompenisering og bør gjøres under oppsyn av lege.

Som med annen inhalasjonsbehandling som inneholder kortikosteroider bør Seretide inntas med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller latent lungetuberkulose.

Seretide kan i sjeldne tilfeller forårsake hjertearytmier, f.eks supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atriell fibrillering og en mild forbigående reduksjon i serum kalium ved høye terapeutiske doser. Derfor bør Seretide brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulær sykdom, abnorm hjerterytme, diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokalemi eller pasienter som er predisponert for lave kaliumverdier i serum.

Det har vært svært sjeldne rapporter om økninger i blodglukosenivåer (se pkt 4.8). Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Som med annen inhalasjonsterapi kan paradoksalt bronkospasme inntreffe med umiddelbar økende tungpust etter dosering. Behandling med Seretide bør avbrytes umiddelbart. Pasienten bør vurderes klinisk og gis alternativ behandling dersom det er nødvendig.

Systemiske effekter kan forekomme med et hvilket som helst kortikosteroid til inhalasjon, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkludert Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, katarakt og glaukom og mer sjelden, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn). **Det er derfor viktig at pasienten vurderes regelmessig og at dosen av inhalert kortikosteroid er redusert til laveste dose som gir effektiv astmakontroll.**

Langtidsbehandling av pasienter med høye doser av kortikosteroid til inhalasjon kan forårsake binyresuppresjon og akutt adrenerg krise. Svært sjeldne tilfeller av binyrebarksuppresjon og akutt adrenerg krise har også blitt beskrevet med doser av flutikasonpropionat mellom 500 og mindre enn 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse en akutt adrenerg krise inkluderer traume, kirurgiske inngrep, infeksjon eller enhver rask dosereduksjon. Tilstedeværende symptomer er typisk veldig uklare og kan inkludere anoreksi, abdominal smerte, vekttap, trøtthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthet, hypoglykemi og krampeanfallet. Tillegg av systemisk kortikosteroidbehandling bør vurderes ved perioder med stress eller planlagte operasjoner.

Behandling med flutikasonpropionat til inhalasjon bør redusere behovet for orale steroider, men pasienter som overføres fra orale steroider kan ha en risiko for svekket binyrebarkfunksjon i en betydelig tid fremover. Pasienter som har hatt behov for store doser kortikosteroid behandling som nødhjelp tidligere, kan også være utsatt for risiko. Denne muligheten for svekkelse i ettertid bør alltid tas i betraktning i en krisesituasjon eller ved planlagte situasjoner som potensielt kan forårsake stress og passende kortikosteroidbehandling må vurderes. Å vurdere graden av en binyrefunksjonssvekkelse kan

kreve råd fra spesialist før planlagte prosedyrer.

Ritonavir kan i betydelig grad øke konsentrasjonen av flutikasonpropionat i plasma. Derfor bør samtidig bruk unngås, med mindre potensiell fordel for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Det er også en økt risiko for systemiske bivirkninger når flutikasonpropionat tas samtidig med andre potente CYP3A hemmere (se pkt 4.5).

Det var en økt rapportering av nedre luftveisinfeksjoner (særlig pneumoni og bronkitt) i TORCH-studien av pasienter med kols som fikk Seretide sammenliknet med placebo (se pkt 4.8 og 5.1), og i to andre studier (SCO40043 og SCO1000250) der en lavere ikke-godkjent kols dosering av Seretide (50/250 mikrogram 2 ganger daglig) ble sammenlignet med salmeterol (50 mikrogram 2 ganger daglig). Insidensen av pneumoni i Seretide-gruppen var relativt lik i alle studiene. I TORCH hadde eldre pasienter, pasienter med lavere kroppsmasseindeks enn 25 kg/m² og pasienter med svært alvorlig sykdom (FEV₁<30 % av forventet verdi) størst risiko for å utvikle pneumoni uavhengig av behandling. Legen bør være oppmerksom på mulig utvikling av pneumoni og andre nedre luftveisinfeksjoner hos pasienter med kols, ettersom de kliniske symptomene på slike infeksjoner og eksaserbasjon ofte overlapper hverandre. Dersom en pasient med alvorlig kols har hatt pneumoni, bør behandlingen med Seretide revurderes.

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol fører til en betydelig økning i systemisk eksponering for salmeterol. Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielle økningen i risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling (se pkt 4.5).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelse kan bli rapportert ved systemisk og topikal kortikosteroidbruk. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten vurderes for henvisning til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som har vært rapportert etter systemisk og topikal kortikosteroidbruk.

Pediatrike pasienter

Barn og unge < 16 år som inntar høye doser av flutikasonpropionat (typisk $\geq$ 1000 mikrogram/dag) kan være spesielt utsatt for systemiske bivirkninger. Systemiske bivirkninger kan oppstå, spesielt ved høye doser forskrevet i lengre perioder. Mulige systemiske bivirkninger inkluderer Cushing's syndrom, Cushing lignende trekk, binyrebarksuppresjon, akutt adrenerg krise og veksthemming hos barn og unge og mer sjelden, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser,

angst, depresjon eller aggresjon.

Det er anbefalt at høyden hos barn som behandles med kortikosteroider til inhalasjon monitoreres jevnlig. **Dosen av kortikosteroider til inhalasjon bør reduseres til laveste dose som opprettholder en effektiv astmakontroll.**

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Både selektive og ikke-selektive betablokkere bør unngås hos pasienter med astma, med mindre det er svært tungtveiende grunner for bruk av disse.

Samtidig bruk av andre legemidler med beta-adrenerge effekter, kan ha en potensiell tilleggseffekt.

Flutikasonpropionat

Ved normale betingelser oppnås lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjon pga omfattende first-pass metabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er det lite sannsynlig med klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonpropionat.

En legemiddelinteraksjonsstudie i friske frivillige med intranasal flutikasonpropionat, viste økte plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat med flere hundre ganger når det ble gitt samtidig med ritonavir (en høypotent hemmer av cytokrom CYP3A4) 100 mg to ganger daglig. Dette resulterte i betydelig reduserte kortisolkonsentrasjoner i serum. Informasjon om denne interaksjonen er manglende for flutikasonpropionat til inhalasjon, men en markert økning i plasmakonsentrasjonene er forventet. Tilfeller av Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon er blitt rapportert. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risiko for systemiske glukokortikoid bivirkninger.

I en liten studie med friske frivillige økte eksponeringen etter en enkeltdose flutikasonpropionat med 150 % ved samtidig inntak av den mindre potente CYP3A4-hemmeren, ketokonazol. Dette resulterte i en større reduksjon av kortisol i plasma sammenlignet med flutikasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A4-hemmere, slik som itraconazol og produkter som inneholder kobicistat, er også forventet å øke den systemiske eksponeringen for flutikasonpropionat og risiko for systemiske bivirkninger. Kombinasjoner skal unngås hvis ikke fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske kortikosteroid bivirkninger, og pasienter skal da følges opp for systemiske kortikosteroid bivirkninger.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (400 mg oralt en gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 7 dager resulterte i en signifikant økning av salmeteroleksponering i plasma (1,4 ganger C_{max} og 15 ganger AUC). Dette kan føre til en økt insidens av andre systemiske effekter av salmeterolbehandling (eks. forlenget QTc-intervall og palpitasjoner) sammenlignet med salmeterol eller ketokonazolbehandling alene.. Klinisk signifikante effekter ble ikke sett på blodtrykk, hjerterefrekvens, glukose- og kaliumnivå i blod. Samtidig bruk av ketokonazol ga verken økt halveringstid eller økt akkumulering av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig bruk av ketokonazol bør unngås, med mindre fordeler oppveier potensiell økt risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling. Det vil sannsynligvis være en lignende risiko for interaksjon med andre potente CYP3A4-hemmere (eks. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av erytromycin (500 mg oralt tre ganger daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 6 dager resulterte i en liten, men ikke statistisk signifikant økning i salmeteroleksponering (1,4 ganger C_{max} 1,4 og 1,2 ganger AUC). Samtidig bruk av erytromycin var ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker. Studier i dyr har imidlertid ikke vist effekter av salmeterolpropionat på fertilitet.

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke misdannelser eller annen toksisitet på fosteret/ det nyfødte barnet relatert til Seretide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet etter administrasjon av beta-2-adrenoceptor agonister og glukokortikosteroider (se pkt 5.3).

Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Seretide under graviditet.

Behandling av gravide kvinner med Seretide bør kun vurderes dersom den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Laveste effektive dose av flutikasonpropionat som er nødvendig for å opprettholde tilstrekkelig astmakontroll bør i tilfelle brukes.

Amming

Det er ukjent om salmeterol og flutikasonpropionat metabolitter utskilles i morsmelk.

Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat, og metabolitter av disse, utskilles i melk hos rotter.

Risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Det må vurderes om man skal stoppe amming eller stoppe behandling med Seretide, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på legemidlets effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da Seretide inneholder både salmeterol og flutikasonpropionat kan samme type og samme alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes som er rapportert for respektiv substans. Samtidig administrering av de to substansene har ikke gitt andre bivirkninger.

Bivirkningene assosiert med salmeterol/flutikasonpropionat er listet opp under etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjente (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data). Frekvenser er beregnet fra kliniske studier. Insidensen for placebo er ikke tatt med i betraktning.

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Candidainfeksjoner i munn og svelg	Vanlig
	Pneumoni	Vanlig ^{1,3,5}
	Bronkitt	Vanlig ^{1,3}
	Candidainfeksjon i øsofagus	Sjelden
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner:	
	Kutane hypersensitivitetsreaksjoner	Sjelden
	Angioødem (hovedsakelig ødem i ansikt og svelg)	Sjelden
	Respirasjonssymptomer (dyspne)	Mindre vanlig
	Respirasjonssymptomer (bronkospasme)	Sjelden
	Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	Sjelden
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, karakteristisk kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, nedsatt bentetthet.	Sjelden ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Vanlig ³
	Hyperglykemi	Mindre vanlig ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst	Mindre vanlig
	Søvnproblemer	Mindre vanlig
	Adferdsendringer inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn)	Sjelden
	Depresjon, aggresjon (hovedsaklig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig ¹
	Tremor	Mindre vanlig
Øyesykdommer	Katarakt	Mindre vanlig
	Glaukom	Sjelden ⁴
	Tåkesyn	Ikke kjent ⁴

Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlig
	Takykardi	Mindre vanlig
	Arytmier inkludert supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler	Sjelden
	Atrieflimmer	Mindre vanlig
	Angina pectoris	Mindre vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt	Svært vanlig ^{2,3}
	Heshet	Vanlig
	Irritasjon i svelg	Vanlig
	Sinusitt	Vanlig ^{1,3}
	Paradoksal bronkospasme	Sjelden ⁴
Hud og -underhudsykdommer	Kontusjoner	Vanlig ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Vanlig
	Traumatiske frakturer	Vanlig ^{1,3}
	Artralgi	Vanlig
	Myalgi	Vanlig

1. Rapportert som vanlig ved placebo
2. Rapportert som svært vanlig ved placebo
3. Rapportert over 3 år i en kols-studie
4. Se pkt 4.4
5. Se pkt 5.1

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Farmakologiske bivirkninger av beta-2-agonistbehandling som tremor, hodepine og palpitasjoner er som regel forbigående og avtagende ved jevnlig dosering.

På grunn av innhold av flutikasonpropionat kan det hos noen pasienter oppstå heshet og candidainfeksjon (trøske) i munn og svelg og, i sjeldne tilfeller, i øsofagus. Både heshet og candidainfeksjon i munn og svelg kan forebygges ved gurgling av hals og skylling av munnhule med vann etter inhalasjon. Symptomgivende candidainfeksjon i munn og svelg kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med Seretide fortsetter.

Pediatriske pasienter

Mulige systemiske effekter inkludert Cushings syndrom, eller karakteristisk kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon og veksthemming hos barn og ungdom (se pkt 4.4). Barn kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og adferdsendringer, inkludert hyperaktivitet og irritabilitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:
www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen data tilgjengelig fra kliniske studier som beskriver overdosering med Seretide, men data på overdosering med hvert av virkestoffene er angitt nedenfor:

Tegn og symptomer på overdosering av salmeterol er typiske for overdreven beta₂-stimulering: tremor, hodepine, takykardi, økning i systolisk blodtrykk og hypokalemi. Det foretrukne antidot er kardioselektive beta-blokkere som skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent bronkospasme i anamnesen. Dersom behandling med Seretide må avbrytes pga. overdosering av beta-agonistkomponenten, bør hensiktsmessig kortikosteroidterapi opprettholdes. I tillegg, dersom hypokalemi oppstår skal tilskudd av kalium vurderes.

Akutt overdosering av flutikasonpropionat: inhalasjon i høyere enn godkjente doser kan føre til forbigående suppresjon av binyrebarkfunksjonen. Akuttbehandling er vanligvis ikke nødvendig, da binyrebarkfunksjonen typisk normaliseres innen få dager, bekreftet ved målinger av kortisol i plasma.

Kronisk overdosering av flutikasonpropionat til inhalasjon: Se pkt 4.4: risiko for binyrebarksuppresjon: Overvåkning av binyrebarkfunksjonen kan være nødvendig. Ved tilfeller av overdosering med flutikasonpropionat vil det være mulig at Seretide behandling likevel kan fortsettes ved en hensiktsmessig dosering som kan gi symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

Seretide astma – kliniske studier:

En 12-måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 voksne og pasienter i tenårene med vedvarende astma sammenlignet sikkerhet og effekt av Seretide og inhalert kortikosteroid (flutikasonpropionat; FP) alene for å fastslå om målene for astmabehandling var oppnåelige. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke inntil total kontroll** ble oppnådd eller den høyeste dosen av studiemedisin ble benyttet. GOAL viste at flere pasienter behandlet med Seretide oppnådde astmakontroll, enn pasienter behandlet med inhalert kortikosteroid alene. Generelt ble disse effektene observert tidligere for Seretide enn for inhalert kortikosteroid alene og ved en lavere dose inhalert kortikosteroid.

Studieresultatene i sin helhet viste følgende:

Prosentandel av pasientene som oppnådde godt kontrollert* (GK) og totalt kontrollert** (TK) astma i løpet av 12 måneder				
Behandling før studiestart	Salmeterol/FP		FP	
	GK	TK	GK	TK
Ikke inhalert kortikosteroid (korttidsvirkende bronkodilator alene)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose inhalert kortikosteroid (≤500 mikrogram beklometason-dipropionat eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medium dose inhalert kortikosteroid (>500-1000 mikrogram beklometasondipropionat eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gjennomsnittlig verdi for de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

* Godt kontrollert astma; 2 eller færre dager med symptomscore over 1 (symptomscore 1 definert som ”symptomer i en kort periode i løpet av dagen”, bruk av korttidsvirkende bronkodilator på 2 eller færre dager og ved 4 eller færre tilfeller per uke, 80 % eller høyere forventet ”peak expiratory flow” (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

** Totalt kontrollert astma; ingen symptomer, ingen bruk av korttidsvirkende bronkodilator, lungefunksjon lik eller større enn 80 % av forventet ”peak expiratory flow” (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

Ytterligere to studier på voksne og tenåringer med mild til moderat astma har vist at kontroll av astmasymptomene kan opprettholdes med en lavere dose inhalert kortikosteroid av Seretide sammenlignet med behandling med inhalert kortikosteroid alene.

En dobbeltblind, randomisert, parallell gruppestudie av 318 pasienter med vedvarende astma (alder ≥ 18 år) evaluerte sikkerheten og toleransen ved å gi 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (dobbel dose) av Seretide i 2 uker. Studien viste at dosedobling av hver av styrkene av Seretide i opptil 14 dager førte til en liten økning i beta-agonist relaterte bivirkninger* og en liknende bivirkningsfrekvens relatert til inhalerte kortikosteroider** sammenliknet med 1 inhalasjon 2 ganger daglig. Legen kan vurdere å doble dosen av Seretide når voksne pasienter har behov for økt dose av inhalert kortikosteroid i en kort periode (opptil 14 dager).

* tremor; 1 pasient [1%] versus 0, palpitasjoner; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$], muskelkramper; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$]

** f.eks oral candidainfeksjon; 6 [6%] versus 16 [8%], heshet; 2 [2%] versus 4 [2%]

Astma

“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)”

“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART) var en studie over 28 uker i USA som evaluerte sikkerheten til salmeterol sammenlignet med placebo når lagt til vanlig astmabehandling hos ungdom og voksne. Selv om det ikke var noen signifikante forskjeller i det primære endepunktet summen av luftveisrelaterte dødsfall og luftveisrelaterte livstruende hendelser, viste studien en signifikant økning i astma-relaterte dødsfall hos pasienter som fikk salmeterol (13 dødsfall av 13176 pasienter behandlet med salmeterol versus 3 dødsfall av 13179 placebo-pasienter). Studien var ikke designet for å vurdere innvirkning av samtidig bruk av inhalerte kortikosteroider, og kun 47% av individene rapporterte ICS bruk ved baseline.

Sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP ved astma

To multi-senter studier ble gjennomført over 26 uker for å sammenligne sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP alene, én med voksne og ungdom (AUSTRI studien), og den andre med barn i alderen 4-11 år (VESTRI studien). I begge studiene hadde pasientene moderat til alvorlig vedvarende astma med tidligere astma-relatert sykehusinnleggelse eller astma-eksaserbasjon det siste året. Primærmålet for begge studiene var å bestemme om tillegg av LABA til ICS-behandling (salmeterol-FP) var 'non-inferior' sammenlignet med ICS (FP) i forhold til risiko for alvorlige astma-relaterte hendelser (astma-relatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubasjon og død). Et sekundært effektmål i disse studiene var å evaluere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var 'superior' sammenlignet med ICS-behandling (FP) i forhold til alvorlig astma-eksaserbasjon (definert som forverring av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller sykehusinnleggelse eller legevaktsbesøk på grunn av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider).

Totalt 11 679 og 6208 pasienter ble randomisert og fikk behandling i henholdsvis AUSTRI- og VESTRI- studiene. "Non-inferiority" ble oppnådd for primært sikkerhetsendepunkt i begge studiene (se tabell under).

Alvorlige astmarelaterte hendelser i AUSTRI og VESTRI-studiene over 26 uker

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Kombinert endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering, eller død)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Død	0	0	0	0
Astmarelatert sykehusinnleggelse	34	33	27	21
Endotrakeal intubering	0	2	0	0

^a Hvis det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,0, så ble non-inferiority fastslått.

^b Hvis det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,675, så ble non-inferiority fastslått.

For det sekundære effekt-endepunktet ble reduksjon i tid til første astma-eksaserbasjon for salmeterol-FP relativt til FP sett i begge studiene, men var bare statistisk signifikant i AUSTRI studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Antall pasienter med astma-eksaserbasjon	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Virkningsmekanisme:

Seretide inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har ulike virkningsmekanismer.

Salmeterol relakserer bronkialmuskulatur og virker symptomforebyggende.

Flutikasonpropionat virker antiinflammatorisk og forebygger eksaserbasjoner.

Virkningsmekanismen for de respektive substanser er beskrevet nedenfor:

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv langtidsvirkende beta-2-agonist.

Den bronkodilaterende effekten inntreffer etter 10-20 minutter og varer i minst 12 timer.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat har en potent antiinflammatorisk effekt i lungene. I lungevev har flutikasonpropionat-reseptor-komplekset en halveringstid på ca. 10 timer.

Pediatrik populasjon

I en randomisert studie med barn i alderen 4-11 år [n=428], ble salmeterol/flutikasonpropionat diskus (50/100 mikrogram, en inhalasjon to ganger daglig) sammenlignet med salmeterol/flutikasonpropionat inhalasjonsaerosol (25/50 mikrogram, to inhalasjoner to ganger daglig) over en 12-ukers behandlingsperiode. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline for gjennomsnittlig maksimal ekspirasjonshastighet (PEF) om morgenen var 37,7 L/min i diskus gruppen og 38,6 L/min i inhalasjonsaerosol gruppen. Forbedringer ble også sett i begge behandlingsgruppene i forhold til bruk av akuttbehandling og symptomfrie dager og netter.

En multisenter 8-ukers, dobbeltblind studie ble utført for å evaluere sikkerheten og effekten av salmeterol-FP inhalasjonsaerosol (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalasjoner to ganger daglig) versus FP alene (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalasjoner to ganger daglig) i japanske barn (6 måneder til 4 år) med infantil bronkial astma. Totalt 99 % (148/150) og 95 % (142/150) av randomiserte pasienter som henholdsvis fikk salmeterol-FP eller FP alene fullførte den dobbeltblinde perioden av studien. Sikkerheten ved langtidsbehandling med salmeterol-FP inhalasjonsaerosol (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalasjoner to ganger daglig) ble evaluert i en 16 ukers åpen forlengelsesperiode. 93 % (268/288) fullførte den utvidete perioden. Studien klarte ikke å oppfylle sitt primære effektendepunkt for gjennomsnittlig endring fra baseline for total astma symptomskår (dobbelblind periode). Ingen statistisk signifikant overlegenhet for salmeterol-FP i forhold til FP alene ble påvist (95 % KI [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Det var ingen klare forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom salmeterol-FP og FP alene (8-ukers dobbeltblind periode). I tillegg ble ingen nye sikkerhetssignaler identifisert ved administrering av salmeterol-FP i den 16 ukers åpne forlengelsesperioden. Dataene om sikkerhet og effekt av salmeterol-FP er imidlertid utilstrekkelige for å kunne fastslå nytte/risikobalansen for salmeterol-FP hos barn under 4 år.

Astma -legemidler som inneholder flutikasonpropionat under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk kohort observasjonsstudie, basert på elektroniske pasientjournaler fra Storbritannia, ble utført for å evaluere risikoen for MCMs etter eksponering for inhalert FP (alene) og salmeterol-FP under første trimester, sammenlignet med andre ICS uten FP. Ingen placebo-komparator ble inkludert i denne studien.

Innen astma-kohorten med 5362 første trimester ICS-eksponerte svangerskap, ble 131 diagnostiserte MCMs identifisert; 1612 (30 %) var eksponert for FP eller salmeterol-FP hvorav 42 diagnostiserte MCMs ble identifisert. Den korrigerte "odds ratioen" for MCMs diagnostisert ved 1 år var 1,1 (95%

KI: 0,5 til 2,3) FP-eksponerte versus ICS uten FP eksponerte kvinner med moderat astma og 1,2 (95% KI: 0,7 til 2,0) for kvinner med betydelig til alvorlig astma. Ingen forskjell i risikoen for MCMs ble identifisert etter eksponering for FP under første trimester versus salmeterol-FP. Absolutte risikoer for MCM på tvers av de ulike alvorlighetsgradene av astma varierte fra 2,0 til 2,9 per 100 FP-eksponerte svangerskap, som er sammenlignbart med resultater fra en studie med 15 840 svangerskap ikke eksponert for astmaterapi i "the General Practice Research Database" (2,8 MCM hendelser per 100 svangerskap).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig inhalasjon av salmeterol og flutikasonpropionat synes ikke å påvirke farmakokinetikk for substansene. Den enkelte substans farmakokinetikk kan derfor vurderes hver for seg.

Salmeterol:

Farmakokinetikken for Salmeterol er ufullstendig utredet p.g.a. tekniske vanskeligheter med å måle de svært lave plasmakonsentrasjoner som sees etter inhalasjon. *Absorpsjon*: Maksimal plasmakonsentrasjon etter inhalasjon (50 mikrogram): ca 200 picogram/ml.

Biotransformasjon: Utstrakt hydroksylering i leveren. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er av kortere varighet (in vitro-data). *Eliminasjon*: Hovedsakelig via lever.

Ved regelmessig dosering av salmeterolxinafoat, kan hydroxynaftolinsyre påvises i sirkulasjonen, og når steady state konsentrasjoner ved ca. 100 ng/ml. Disse konsentrasjonene er ned til 1/1000 av de steady state nivåer som er observert i toksisitetsstudier. Ingen skadelige effekter er sett etter regelmessig langtidsbruk (mer enn 12 mnd.) hos pasienter med luftveisobstruksjoner.

Flutikasonpropionat:

Absolutt biotilgjengelighet av flutikasonpropionat er blitt estimert for hver enkelt inhalator ved sammenlikning av farmakokinetiske data fra studier på inhalert og intravenøs administrering. I friske voksne subjekter er absolutt biotilgjengelighet blitt estimert for salmeterol-flutikasonpropionat inhalasjonsaerosol (5,3 %) og salmeterol-flutikasonpropionat diskus (5,5 %). For flutikasonpropionat aleine ble den absolutte biotilgjengeligheten estimert for diskus (7,8 %) og inhalasjonsaerosol (10,9 %). Det har vært observert mindre grad av systemisk eksponering av inhalert flutikasonpropionat hos pasienter med astma.

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig gjennom lungene og er i begynnelsen rask, så langsommere. Restene av den inhalerte dose svelges, men bidrar minimalt til systemisk eksponering pga. lav absorpsjon og høy first pass metabolisme som resulterer i oral biotilgjengelighet på mindre enn 1 %. Det er en lineær økning i systemisk eksponering med økende inhalert dose.

Fordelingen av flutikasonpropionat er karakterisert med høy plasmaclearance (1150 ml/min), et stabilt, stort distribusjonsvolum (ca 300 l) og en terminal halveringstid på ca 8 timer.

Plasmaproteinbinding er moderat høyt (91 %).

Flutikasonpropionat elimineres veldig raskt fra den systemiske sirkulasjonen, hovedsakelig ved å metabolisere til en inaktiv karboksylsyremetabolitt, via cytokrom P450 enzymet CYP3A4.

Eliminering av flutikasonpropionat via nyrene er ubetydelig (< 0,2 %) og mindre enn 5 % som metabolitten.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av kjente CYP3A4-hemmere da det er en mulighet for økt systemisk eksponering for flutikasonpropionat.

Pediatrisk populasjon

Effekten av 21 dagers behandling med Seretide inhalasjonsaerosol 25/50 mikrogram (2 doser to ganger daglig med eller uten inhalasjonskammer) eller Seretide Diskus 50/100 mikrogram (1 dose to ganger daglig) ble evaluert hos 31 barn i alderen 4-11 år med mild astma.

Systemisk eksponering for flutikasonpropionat var lik for Seretide inhalasjonsaerosol med inhalasjonskammer (107 pg time/mL (95 % KI: 45.7, 252.2)) og Seretide Diskus (138 pg time/mL (95 % KI: 69.3, 273.2)), men lavere for Seretide inhalasjonsaerosol (24 pg time/mL (95 % KI: 9.6, 60.2)). Systemisk eksponering for salmeterol var lik for Seretide inhalasjonsaerosol, Seretide inhalasjonsaerosol med inhalasjonskammer og Seretide Diskus, henholdsvis (126 pg time/mL (95 % KI: 70, 225), 103 pg time/mL (95 % KI: 54, 200), og 110 pg time/mL (95 % KI: 55, 219)).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Salmeterolxinafoat og flutikasonpropionat er testet i omfattende dyretoksikologiske studier. Signifikant toksisitet ble kun påvist i doser som overstiger de anbefalte kliniske doser. De påviste effekter var typiske klasse-effekter for beta-2-agonister og glukokortikoider. I langtidsstudier ble det påvist benigne tumorer i mesovariets glatte muskulatur hos rotter og i uterus hos mus. Gnagere er disponerte for utvikling av denne type farmakologisk betingete tumorer. Salmeterol anses ikke å innebære karsinogen risiko for menneske. Administrering av salmeterol og flutikasonpropionat i kombinasjon gav noe kardiovaskulære interaksjoner ved høye doser.

Hos rotter ble det observert mild forkammermyokarditt og fokal arteritt i koronarkarene. Disse effektene var forbigående og opphørte ved regelmessig behandling. Hos hunder var økningen i hjerterefrekvens større etter administrering av begge substanser enn av salmeterol

alene. Ingen klinisk relevante alvorlige hjertebivirkninger ble observert i humanstudier. Samtidig administrering av begge substanser påvirket ikke andre klasserelaterte toksiske effekter hos dyr.

Både salmeterol og flutikason har hver for seg gitt føtale effekter som ganespalte og forsinket forbeining i dyreforsøk. Det ble ikke sett økt insidens av de samme effektene når salmeterol og flutikason ble administrert samtidig. Det ble imidlertid ved høye doser av kombinasjonen sett forbygning av venstre navlearterie og ufullstendig forbeining av hodeskallen hos rotte. Forbygning av navlearterie hos rotter er sett på som en uspesifikk reaksjon på maternell eller føtal toksisitet, og den kliniske relevansen av dette er usikker. Flere dyrearter ble eksponert for norfluran (HFA 134A) daglig i 2 år. Det ble ikke sett toksiske effekter selv ved konsentrasjoner som langt overskrider kliniske doser. Verken salmeterol/xinafoat eller flutikasonpropionat har vist potensiale for genetisk toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Norfluran (1,1,1,2-tetrafluoretan).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Etter bruk skal beskyttelseshetten settes på munnstykket igjen ved å trykke den på plass. Oppbevares ved høyest 25 ° C. Beskyttes mot frost og direkte sollys. Effekten av legemidlet kan reduseres dersom metallbeholderen er kald.

Trykkbeholder. Må ikke utsettes for temperaturer over 50 ° C. Må ikke punkteres, ødelegges eller brennes selv om den tilsynelatende er tom.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver inhalasjonsaerosol består av en trykkbeholder som inneholder 120 doser. Seretide inhalasjonsaerosol har et telleverk som viser antall resterende doser gjennom et vindu bak på inhalatoren.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet er ferdig tilberedt. Metallbeholderen må ikke utsettes for vann.
Preparatet inneholder freonfri drivgass.
Se bruksanvisning i pakningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN (MT)

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

00-1842 - 25/50
00-1843 - 25/125
00-1844 - 25/250

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.06.2001
Dato for siste fornyelse: 05.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2022

Bruksanvisning:

1. Beskyttelseshetten til munnstykket fjernes ved å klemme forsiktig på sidene av beskyttelseshetten.
2. Innsiden og utsiden av inhalatoren, inkludert munnstykket, skal sjekkes for løse gjenstander.
3. Inhalatoren skal ristes godt for å sikre at alle løse gjenstander fjernes, og at innholdet i beholderen blandes godt. Før første gangs bruk bør doser frigjøres i luften inntil telleverket viser 120. Inhalatoren bør ristes rett før hver dose frigjøres. Dersom inhalatoren ikke har vært brukt på en uke bør to doser frigjøres i luften for å være sikker på at den virker. Hver gang inhalatoren brukes vil telleverket telle ned én dose. Dersom inhalatoren mistes i bakken kan telleverket telle ned én dose.

4. Inhalatoren skal holdes loddrett mellom fingrene og tommelen, med tommelen i bunnen under munnstykket.
5. Pasienten skal puste helt ut så lenge det er behagelig. Deretter plasseres munnstykket i munnen mellom tennene, og leppene lukkes godt rundt. Pasienten bør informeres om ikke å bite i munnstykket.
6. Rett etter at inhalasjonen gjennom munnen starter, skal toppen av inhalatoren trykkes ned for å frigjøre salmeterol og flutikasonpropionat, fortsatt pustes det dypt og rolig inn.
7. Mens pasienten holder pusten, tas inhalatoren vekk fra munnen. Pasienten bør fortsette å holde pusten i noen sekunder, eller så lenge det er behagelig.
8. Dersom pasienten skal ta en dose til skal inhalatoren holdes loddrett, og det skal gå omtrent 30 sekunder før trinnene 3 til 7 gjentas.
9. Beskyttelseshetten settes umiddelbart tilbake på munnstykket igjen ved å bestemt, men uten å bruke makt, trykke den på plass i riktig posisjon.

VIKTIG

Man må ta seg god tid til å gjennomføre trinnene 5 og 6. Det er viktig at man starter å puste inn så rolig som mulig rett før dosen frigjøres. Man bør øve seg foran et speil de første gangene. Dersom man ser at det kommer ut damp fra toppen av inhalatoren eller fra sidene av munnen skal man starte på trinn 2 igjen.

Pasienten bør skaffe seg en ny inhalator når telleverket viser tallet 020. Inhalatoren skal ikke brukes når telleverket viser 000.

Pasienter må aldri prøve å endre tallet i telleverket eller fjerne telleverket fra metallbeholderen. Telleverket kan ikke nullstilles og er festet permanent til beholderen.

Rengjøring:

Inhalatoren bør rengjøres minst én gang i uken ved å:

1. Fjerne beskyttelseshetten til munnstykket.
2. Metallbeholderen skal ikke fjernes fra selve inhalatoren.
3. Tørke innsiden og utsiden av munnstykket, samt selve inhalatoren med en tørr klut eller et papirtørkle.
4. Sette beskyttelseshetten på munnstykket igjen.

METALLBEHOLDEREN MÅ IKKE LEGGES I VANN