

1. LEGEMIDLETS NAVN

Serkep 25 mikrogram/125 mikrogram per dose inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Serkep 25 mikrogram/250 mikrogram per dose inhalasjonsaerosol, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose (som kommer ut av ventilen) inneholder:

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 125 mikrogram flutikasonpropionat. Dette tilsvarer en avgitt dose (som kommer ut av inhalatoren) på 21 mikrogram salmeterol og 110 mikrogram flutikasonpropionat.

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 250 mikrogram flutikasonpropionat. Dette tilsvarer en avgitt dose (som kommer ut av inhalatoren) på 21 mikrogram salmeterol og 220 mikrogram flutikasonpropionat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 0,73 mg alkohol (etanol) per inhalasjon.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Metallbeholderen inneholder en hvit til offwhite suspensjon.

25 mikrogram/125 mikrogram per dose: Metallbeholderen er plassert i en hvit plastinhalator med spraymunnstykke og en lilla beskyttelseshette.

25 mikrogram/250 mikrogram per dose: Metallbeholderen er plassert i en hvit plastinhalator med spraymunnstykke og en burgunder beskyttelseshette.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Serkep er indisert til vedlikeholdsbehandling av astma når bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende β_2 -agonist og inhalert glukokortikosteroid) er egnet:

- til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med inhalerte glukokortikosteroider og inhalert, korttidsvirkende β_2 -agonist ved behov
- eller
- til pasienter som allerede har oppnådd tilstrekkelig kontroll med både inhalert glukokortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Serkep er indisert til bruk hos voksne ≥ 18 år.

Serkep er ikke indisert til bruk hos barn ≤ 12 år eller ungdom 13-17 år.

Dosering

For optimal effekt skal pasientene gjøres oppmerksomme på at salmeterol/flutikasonpropionat må brukes daglig, også i perioder uten symptomer.

Pasientene skal følges opp regelmessig av lege for å sikre at styrken de får med salmeterol/flutikasonpropionat er optimal, og denne skal kun endres av lege. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder effektiv symptomkontroll. Merk at Serkep finnes kun i to styrker. Den finnes ikke i den lavere styrken med salmeterol 25 mikrogram og flutikasonpropionat 50 mikrogram, en styrke som finnes for andre tilsvarende markedsførte kombinasjonspreparater som inneholder disse to virkestoffene. Når det er hensiktsmessig å titrere ned til en dose av inhalert glukokortikosteroid på under 125 mikrogram, er det derfor nødvendig å endre til et alternativt kombinasjonspreparat med salmeterol og flutikasonpropionat som inneholder en lavere dose inhalert glukokortikosteroid.

Når symptomkontroll blir opprettholdt over tid med laveste styrke av et slikt alternativt kombinasjonspreparat brukt to ganger daglig, kan neste trinn omfatte testing av et inhalert glukokortikosteroid alene. Alternativt kan pasienter som trenger en langtidsvirkende β_2 -agonist fremfor inhalert glukokortikosteroid alene, titreres til et slikt alternativt kombinasjonspreparat med laveste styrke én gang daglig, dersom forskrivende lege mener dette vil være tilstrekkelig til å holde sykdommen under kontroll. Ved dosering én gang daglig skal dosen tas om kvelden dersom pasienten har nattlige symptomer i anamnesen, og om morgenen dersom pasienten har hatt symptomer hovedsakelig på dagtid.

Serkep skal ikke brukes av pasienter med mild astma. Serkep kan vurderes brukt til pasienter med moderat vedvarende astma, men kun dersom symptomkontroll ikke kan opprettholdes med et preparat med lavere styrke som inneholder en lavere dose av glukokortikosteroid.

Pasienter skal bruke den styrken av salmeterol/flutikasonpropionat som inneholder hensiktsmessig dose av flutikasonpropionat i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad. Dersom en enkelt pasient trenger doser utenfor det anbefalte regimet, bør hensiktsmessige doser av β_2 -agonist og/eller glukokortikosteroid forskrives.

Anbefalte doser:

Voksne ≥ 18 år:

- To inhalasjoner med 25 mikrogram salmeterol og 125 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

eller

- To inhalasjoner med 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

En kort prøveperiode med salmeterol/flutikasonpropionat kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos voksne med moderat vedvarende astma (definert som pasienter med daglige symptomer, daglig akuttbruk og moderat til alvorlig luftveisobstruksjon) der rask symptomkontroll er viktig. I disse tilfellene er den anbefalte innledende dosen to inhalasjoner med 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig. Merk at Serkep finnes ikke i den laveste styrken av denne kombinasjonen som finnes på markedet, og derfor må et alternativt kombinasjonspreparat med salmeterol og flutikasonpropionat som inneholder en lavere dose inhalert glukokortikosteroid forskrives som innledende vedlikeholdsbehandling til voksne med moderat vedvarende astma. Det kan være nødvendig å øke dosen inhalert glukokortikosteroid for å oppnå kontroll av astmasymptomer, men når astmaen er under kontroll bør behandlingen revurderes og dosen inhalert glukokortikosteroid titreres ned til laveste dose som opprettholder effektiv

symptomkontroll. Det bør vurderes om dosen bør trappes ned fra den laveste styrken kombinasjonspreparat til et inhalert glukokortikosteroid alene. Regelmessig oppfølging av pasienter under nedtrapping av dosen er viktig.

Det er ikke vist en klar fordel sammenlignet med inhalert flutikasonpropionat alene som innledende vedlikeholdsbehandling når ett eller to av kriteriene for alvorlighetsgrad ikke er oppfylt. Vanligvis er inhalert glukokortikosteroid fremdeles førstelinjebehandling for de fleste pasienter. Serkep er ikke ment for innledende behandling av mild astma. Før bruk av et kombinasjonspreparat hos pasienter med alvorlig astma, anbefales det å finne den doseringen av inhalert glukokortikosteroid som er hensiktsmessig.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Serkep hos barn ≤ 12 år og ungdom 13-17 år har ikke blitt fastslått. Serkep er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom < 18 år (se pkt. 5.1).

Bruk av en AeroChamber Plus® inhalasjonskammer sammen med Serkep anbefales til pasienter som har, eller sannsynligvis kan ha, vanskeligheter med å koordinere aktivisering av inhalatoren med innånding. Kun AeroChamber Plus® inhalasjonskammer bør brukes med Serkep. Andre inhalasjonskamre skal ikke brukes med Serkep, og pasienter bør ikke bytte fra en type inhalasjonskammer til en annen.

Pasienter bør få veiledning i riktig bruk og håndtering av inhalator og inhalasjonskammer, og teknikken bør kontrolleres for å sikre optimal levering av inhalert legemiddel til lungene. Pasienter bør kun bruke det anbefalte inhalasjonskammeret, da bytte til en annen type kan resultere i forandringer i dosen som leveres til lungene (se pkt. 4.4).

Retitrering til laveste effektive dose skal alltid gjennomføres når pasienter som tidligere har brukt et alternativt preparat og inhalasjonskammer overføres til Serkep med eller uten AeroChamber Plus® inhalasjonskammer.

Spesielle pasientgrupper:

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av salmeterol/flutikasonpropionat hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

Bruksanvisning:

Pasienten skal veiledes i riktig bruk av inhalatoren (se pakningsvedlegget).

Pasienten skal helst sitte eller stå under inhalasjonen.

Inhalatoren skal holdes vertikalt under inhalasjonen.

Sjekk av inhalatoren:

Før inhalatoren tas i bruk første gang må pasienten sjekke at den fungerer. Beskyttelseshetten på munnstykket tas av ved å klemme lett på begge sidene av hetten. Inhalatoren holdes mellom fingrene og tommelen, med tommelen på undersiden nedenfor munnstykket. Rist inhalatoren godt, la munnstykket peke bort og trykk bestemt på beholderen slik at den sprayer ut i luften. Disse trinnene skal gjentas minste tre ganger inntil dosetelleren viser 120. Inhalatoren ristes før hvert trykk.

Dersom inhalatoren ikke har vært i bruk på en uke eller lengre, eller inhalatoren blir veldig kald (<0 °C), skal beskyttelseshetten på munnstykket tas av, inhalatoren ristes godt og det skal sprayes to ganger ut i luften.

Hver gang inhalatoren aktiveres, vil dosetelleren telle ned med én.

Bruk av inhalatoren:

1. Ta beskyttelseshetten av munnstykket ved å klemme lett på begge sidene av hetten.
2. Sjekk at det ikke finnes fremmedlegemer på inhalatorens innside og utside, inkludert munnstykket.
3. Rist inhalatoren godt for å sikre at eventuelle fremmedlegemer fjernes og at innholdet i inhalatoren blandes godt.
4. Hold inhalatoren vertikalt mellom fingrene og tommelen, med tommelen på undersiden nedenfor munnstykket.
5. Pust ut så lenge det er komfortabelt, og sett deretter munnstykket i munnen mellom tennene og lukk leppene rundt munnstykket. Ikke bit i munnstykket.
6. I starten av en innånding, trykk bestemt ned på toppen av inhalatoren for å frigi legemidlet. Fortsett å puste jevnt og dypt.
7. Hold pusten og ta inhalatoren bort fra munnen og fingeren bort fra toppen av inhalatoren. Fortsett å holde pusten så lenge det er komfortabelt.
8. Dersom ytterligere en inhalasjon skal foretas, hold inhalatoren vertikalt og vent minst et halvt minutt før trinn 3-7 gjentas.
9. Sett beskyttelseshetten på igjen umiddelbart etter bruk ved å trykke og klikke den bestemt på plass uten bruk av makt.

VIKTIG

Pasientene skal ikke utføre trinn 5, 6 og 7 for raskt. Det er viktig at pasientene begynner å puste inn så langsomt som mulig like før de trykker på inhalatoren. Pasientene bør øve foran et speil de første gangene. Dersom de ser en «dusj» som kommer ut fra toppen av inhalatoren eller fra siden av munnen, skal de starte på nytt fra trinn 3.

Pasientene bør skylle munnen med vann og spytte ut, og/eller pusse tennene etter bruk av legemidlet. Dette reduserer risikoen for orofaryngeal candidiasis og heshet.

Pasientene bør vurdere å skaffe en ny inhalator når dosetelleren viser tallet 20. Når dosetelleren viser 0, er den tom. Inhalatoren byttes ut når dosetelleren viser 0.

Pasientene bør aldri forsøke å endre tallene på dosetelleren eller å fjerne dosetelleren fra inhalatoren. Dosetelleren kan ikke stilles inn på nytt, og er fastmontert på metallbeholderen.

Rengjøring (også beskrevet i pakningsvedlegget):

Inhalatoren bør rengjøres minst én gang i uken.

1. Ta beskyttelseshetten av munnstykket.
2. Ikke fjern metallbeholderen fra plastinhalatoren.
3. Tørk av innsiden og utsiden av munnstykket og plastinhalatoren med en tørr klut eller serviett.
4. Sett beskyttelseshetten på igjen ved å klikke den på plass uten bruk av makt.

IKKE VASK ELLER LEGG NOEN DELER AV INHALATOREN I VANN

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Salmeterol/flutikasonpropionat skal ikke brukes til å behandle akutte astmasymptomer. Da er en hurtig- og korttidsvirkende bronkodilator nødvendig. Pasienter skal rådes til å alltid ha inhalatoren som skal brukes ved akutte astmaanfall tilgjengelig.

Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat bør ikke igangsettes under en forverring eller ved signifikant eller akutt forverring av astmaen.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og forverringer kan oppstå under behandling med salmeterol/flutikasonpropionat. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men å rådføre seg med lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av Serkep.

Økt behov for anfallsmedisin (korttidsvirkende bronkodilatorer) eller nedsatt respons på anfallsmedisin indikerer forverring, og pasienten bør undersøkes av lege.

Plutselig og progressiv forverring av astma er potensielt livstruende, og pasienten trenger øyeblikkelig medisinsk vurdering. Behandling med økt dose glukokortikosteroid bør vurderes.

Når astmasymptomene er under kontroll, kan det vurderes å redusere dosen av salmeterol/flutikasonpropionat gradvis. Regelmessig oppfølging av pasienter under nedtrapping er viktig. Den laveste effektive dose av kombinasjonen med salmeterol og flutikasonpropionat (som kan bety en endring til et alternativt kombinasjonspreparat med salmeterol og flutikasonpropionat som inneholder en lavere dose av inhalert glukokortikosteroid) bør brukes (se pkt. 4.2).

Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat skal ikke stoppes brått på grunn av risiko for forverring. Behandlingen skal trappes ned under tilsyn av lege.

Som med alle legemidler til inhalasjon som inneholder glukokortikosteroider, bør salmeterol/flutikasonpropionat administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller hvilende lungetuberkulose, sopp-, virus-, eller andre infeksjoner i luftveiene. Dersom indisert, bør hensiktsmessig behandling iverksettes umiddelbart.

I sjeldne tilfeller, kan salmeterol/flutikasonpropionat forårsake hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimmer, og en mild forbigående reduksjon i serumkalium ved høye terapeutiske doser. Salmeterol/flutikasonpropionat bør brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom eller hjerterytmeforstyrrelser og til pasienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller pasienter som er disponert for lave nivåer av serumkalium.

Det har i svært sjeldne tilfeller vært rapportert om økninger i blodglukosenivåer (se pkt. 4.8) og dette bør tas med i vurderingen ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Som med annen inhalasjonsbehandling, kan paradoksal bronkospasme oppstå med en umiddelbar økning i hvesende/pipende pust og kortpustethet etter dosering. Paradoksal bronkospasme responderer på en hurtigvirkende bronkodilator og bør behandles umiddelbart. Serkep skal seponeres umiddelbart, pasienten vurderes og alternativ behandling igangsettes om nødvendig.

Farmakologiske bivirkninger ved behandling med β_2 -agonister slik som tremor, palpitasjoner og hodepine, er rapportert, men disse synes å være forbigående og avtar ved regelmessig behandling.

Systemiske effekter kan forekomme med alle inhalerte glukokortikosteroider, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Disse effektene er mye mindre sannsynlig enn for orale glukokortikosteroider. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyrebarksuppresjon, redusert benmineraltetthet, katarakt og glaukom, og mer sjelden, en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn) (se underoverskriften *Pediatrisk populasjon* nedenfor for informasjon om de systemiske effektene av inhalerte glukokortikosteroider hos barn og

ungdom). **Det er derfor viktig at pasienten vurderes regelmessig, og at dosen med inhalert glukokortikosteroid reduseres til den laveste dosen som gir opprettholdelse av effektiv symptomkontroll av astmaen.**

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Langtidsbehandling av pasienter med høye doser inhalerte glukokortikosteroider kan føre til binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt. Svært sjeldne tilfeller av binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt har også blitt beskrevet med doser av flutikasonpropionat på mellom 500 og mindre enn 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse akutt binyrebarksvikt inkluderer traume, kirurgi, infeksjon eller rask dosereduksjon. Symptomene er vanligvis vage og kan omfatte anoreksi, magesmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og krampeanfall. Tillegg av systemiske glukokortikosteroider bør vurderes i perioder med stress eller i forbindelse med elektiv kirurgi.

Systemisk absorpsjon av salmeterol og flutikasonpropionat skjer hovedsakelig gjennom lungene. Da bruk av en inhalator med inhalasjonskammer kan øke mengden legemiddel avgitt i lungene, bør det tas hensyn til at dette potensielt kan gi økt risiko for systemiske bivirkninger. Farmakokinetiske enkeltdosestudier har vist at systemisk eksponering for salmeterol og flutikasonpropionat kan øke til det dobbelte ved bruk av AeroChamber Plus® inhalasjonskammer sammen med et kombinasjonspreparat med salmeterol og flutikasonpropionat sammenlignet med Volumatic® inhalasjonskammer.

Behandling med flutikasonpropionat til inhalasjon minimerer normalt behovet for orale steroider, men pasienter som overføres fra orale steroider kan ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon over lengre tid. Disse pasientene bør derfor behandles med spesiell forsiktighet og binyrebarkfunksjonen bør overvåkes regelmessig. Pasienter som tidligere har hatt behov for høye doser med glukokortikosteroider i forbindelse med akuttbehandling, kan også være i risikogruppen. Risiko for fortsatt nedsatt binyrebarkfunksjon bør alltid tas i betraktning i akutte og elektive situasjoner som sannsynligvis medfører stress, og hensiktsmessig behandling med glukokortikosteroid må vurderes. Graden av nedsatt binyrebarkfunksjon kan kreve vurdering av spesialist før elektive inngrep.

Ritonavir kan i stor grad øke konsentrasjonen av flutikasonpropionat i plasma. Samtidig bruk bør derfor unngås, med mindre den potensielle fordel for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikosteroider. Det er også en økt risiko for systemiske bivirkninger ved kombinasjon av flutikasonpropionat med andre potente CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

I en 3-årig studie var det en økt rapportering av nedre luftveisinfeksjoner (spesielt pneumoni og bronkitt) hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) som fikk salmeterol og flutikasonpropionat som et kombinasjonspreparat administrert via Diskus® / Accuhaler® sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). I en 3-årig KOLS-studie hadde eldre pasienter, pasienter med lav kroppsmasseindeks ($<25 \text{ kg/m}^2$) og pasienter med svært alvorlig sykdom ($\text{FEV}_1 < 30\%$ av forventet) størst risiko for å utvikle pneumoni, uavhengig av behandling. Leger bør være oppmerksomme på muligheten for utvikling av pneumoni og andre nedre luftveisinfeksjoner hos pasienter med KOLS, siden de kliniske symptomene på slike infeksjoner ofte kan forveksles med symptomene på forverring. Dersom en pasient med alvorlig KOLS har hatt pneumoni, skal behandlingen med Serkep revurderes. Sikkerhet og effekt av Serkep har ikke blitt fastslått hos pasienter med KOLS, og derfor er Serkep ikke indisert til behandling av pasienter med KOLS.

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol øker den systemiske eksponeringen for salmeterol betydelig. Dette kan føre til en økning i forekomsten av systemiske effekter (f.eks. forlengelse av QTc-intervall og palpitasjoner). Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør

derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske bivirkninger av behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom <16 år som bruker høye doser flutikasonpropionat (vanligvis ≥ 1000 mikrogram/dag) kan være spesielt utsatt. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyrebarksuppresjon, akutt binyrebarksvikt og veksthemning hos barn og ungdom, og mer sjeldent, en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det bør vurderes å henvise barnet eller ungdommen til en pediatrisk spesialist i lungesykdommer.

Det anbefales at høyden på barn som får langtidsbehandling med inhalerte glukokortikosteroider overvåkes regelmessig. **Dosen av inhalert glukokortikosteroid bør reduseres til den laveste dosen som opprettholder effektiv astmakontroll. Merk at Serkep finnes kun i to styrker. Den finnes ikke i den lavere styrken med salmeterol 25 mikrogram og flutikasonpropionat 50 mikrogram, som er styrken som ville bli forskrevet til barn. Videre har ikke sikkerhet og effekt av Serkep hos barn ≤ 12 år og ungdom 13-17 år blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig. Serkep er på dette tidspunktet ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom <18 år (se pkt. 4.2).**

Serkep inneholder etanol

Dette legemidlet inneholder 0,73 mg alkohol (etanol) per inhalasjon. Dette tilsvarer 12 mg/ml. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi noen merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

β -adrenerge blokkere kan svekke eller motvirke effekten av salmeterol. Både ikke-selektive og selektive β -blokkere bør unngås hos pasienter med astma, med mindre det er tungtveiende grunner for bruk. Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av behandling med β_2 -agonister. Spesiell forsiktighet anbefales ved akutt alvorlig astma, siden denne effekten kan forsterkes ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig bruk av andre β -adrenerge legemidler kan ha en potensiell additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normale omstendigheter oppnås lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjon på grunn av en omfattende førstepassasjemetabolisme og høy systemisk clearance via cytokrom P450 3A4 i tarm og lever. Klinisk signifikante interaksjoner forårsaket av flutikasonpropionat er derfor ikke sannsynlige.

I en interaksjonsstudie hos friske personer med intranasal flutikasonpropionat, økte ritonavir (en høypotent cytokrom P450 3A4-hemmer) 100 mg to ganger daglig plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat flere hundre ganger. Dette resulterte i vesentlig redusert konsentrasjon av kortisol i serum. Det finnes ingen informasjon vedrørende denne interaksjonen for inhalert flutikasonpropionat, men en kraftig økning i plasmanivået av flutikasonpropionat er forventet. Tilfeller av Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon er rapportert. Kombinasjonen bør unngås med mindre nytten oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikoider.

I en liten studie med friske frivillige og den litt mindre potente CYP3A-hemmeren ketokonazol, økte eksponeringen for flutikasonpropionat etter én enkelt inhalasjon med 150 %. Dette resulterte i en større reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kortisol, sammenlignet med flutikasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hemmere, som itraconazol, produkter som inneholder kobicistat og moderate CYP3A-hemmere, som erytromycin, forventes også å øke systemisk flutikasonpropionateksponering og risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg oralt én gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 7 dager, resulterte i en betydelig økning i eksponeringen for salmeterol i plasma (1,4 ganger C_{max} og 15 ganger AUC). Dette kan gi økt forekomst av andre systemiske effekter av behandling med salmeterol (f.eks. forlengelse av QTc-intervall og palpitasjoner) sammenlignet med behandling med salmeterol eller ketokonazol alene (se pkt. 4.4).

Klinisk signifikante effekter ble ikke sett på blodtrykk, hjerterytme, blodsukker eller serumkaliumnivå. Samtidig administrering av ketokonazol økte ikke eliminasjonshalveringstiden til salmeterol eller ga økt akkumulering av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bør unngås, med mindre fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske bivirkninger av behandling med salmeterol. Det er sannsynligvis en tilsvarende risiko for interaksjon med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering 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 eksponeringen for salmeterol (1,4 ganger C_{max} og 1,2 ganger AUC). Samtidig administrering av erytromycin var ikke forbundet med noen alvorlige bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 graviditetsutfall) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksisitet knyttet til salmeterol eller flutikasonpropionat. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter etter administrering av β_2 -agonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administrering av Serkep til gravide kvinner bør kun vurderes dersom den forventede fordelen for moren er større enn enhver mulig risiko for fosteret.

Den laveste effektive dosen av flutikasonpropionat som er nødvendig for å opprettholde tilstrekkelig astmakontroll bør benyttes ved behandling av gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om salmeterol og flutikasonpropionat eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat, og deres metabolitter, utskilles i melk hos diegivende rotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må avgjøres om ammingen skal avsluttes eller behandlingen med Serkep seponeres tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det finnes ingen data hos mennesker. Dyrestudier har imidlertid ikke vist noen effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Serkep har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ettersom Serkep inneholder både salmeterol og flutikasonpropionat, forventes samme type og alvorlighetsgrad av bivirkninger som er rapportert for hver av disse substansene. Det er ikke sett ytterligere bivirkninger ved samtidig administrering av disse to substansene.

Bivirkninger som er forbundet med salmeterol/flutikasonpropionat er angitt nedenfor, listet etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert på følgende måte: 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 kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Frekvensene er basert på data fra kliniske studier. Forekomsten for placebo er ikke tatt hensyn til.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidiasis i munn og svelg Pneumoni Bronkitt Øsofageal candidiasis	Vanlige Vanlige ^{1,3} Vanlige ^{1,3} Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner i form av: Kutane overfølsomhetsreaksjoner Angioødem (hovedsakelig i ansikt og svelg) Luftveissymptomer (dyspné) Luftveissymptomer (bronkospasme) Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	Mindre vanlige Sjeldne Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyrebarksuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert benmineraltetthet	Sjeldne ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanlige ³ Mindre vanlige ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst Søvnforstyrrelser Endret adferd, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (spesielt hos barn) Depresjon, aggresjon (spesielt hos barn)	Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svært vanlige ¹ Mindre vanlige
Øyesykdommer	Katarakt Glaukom Tåkesyn (se også avsnitt 4.4)	Mindre vanlige Sjeldne ⁴ Ikke kjent
Hjertesykdommer	Palpitasjoner Takykardi Hjertearytmier (inkludert supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler) Atrieflimmer Angina pectoris	Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Mindre vanlige Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt Halsirritasjon Heshet/dysfoni Sinusitt Paradoksal bronkospasme	Svært vanlige ^{2,3} Vanlige Vanlige Vanlige ^{1,3} Sjeldne ⁴

Hud- og underhudssykdommer	Kontusjoner	Vanlige ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper Traumatiske frakturer Artralgi Myalgi	Vanlige Vanlige ^{1,3} Vanlige Vanlige

¹. Rapportert som frekvens vanlige ved placebo

². Rapportert som frekvens svært vanlige ved placebo

³. Rapportert i løpet av 3 år i en KOLS-studie

⁴. Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkningene av behandling med β_2 -agonister slik som tremor, palpitasjoner og hodepine, er rapportert, men synes å være forbigående og avtar ved regelmessig behandling.

Som med annen inhalasjonsbehandling, kan paradoksal bronkospasme oppstå med en umiddelbar økning i hvesende/pipende pust og kortpustethet etter dosering. Paradoksal bronkospasme responderer på en hurtigvirkende bronkodilator og bør behandles umiddelbart. Serkep skal seponeres umiddelbart, pasienten vurderes og alternativ behandling igangsettes om nødvendig.

Flutikasonpropionat kan hos noen pasienter gi heshet og candidiasis (trøske) i munn og svelg, og i sjeldne tilfeller også i øsofagus. Både heshet og forekomsten av candidiasis i munn og svelg kan lindres ved å skylle munnen med vann og/eller pusse tennene etter bruk av legemidlet. Symptomatisk candidiasis i munn og svelg kan behandles med et topikalt legemiddel mot soppinfeksjoner mens behandlingen med Serkep fortsetter.

Pediatrisk populasjon

Mulige systemiske bivirkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyrebarksuppresjon og veksthemning hos barn og ungdom (se pkt. 4.4). Barn kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og atferdsendringer, 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 finnes ingen data fra kliniske studier med hensyn til overdosering med salmeterol/flutikasonpropionat, men data med hensyn til overdosering for hvert av legemidlene er angitt nedenfor:

Salmeterol

Tegn og symptomer på overdosering med salmeterol er svimmelhet, økning i systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. Dersom behandlingen med Serkep må seponeres på grunn av overdosering med β -agonistkomponenten, bør erstatning med hensiktsmessig steroidbehandling vurderes. I tillegg kan hypokalemi oppstå, og derfor bør serumkaliumnivået overvåkes. Tilskudd av kalium bør vurderes.

Flutikasonpropionat

Akutt: Akutt inhalasjon av flutikasonpropionat i doser som overstiger anbefalte doser, kan gi midlertidig undertrykkelse av binyrebarkfunksjonen. Dette krever ingen spesielle nødtiltak siden binyrebarkfunksjonen normaliseres i løpet av noen dager, som vist ved plasmakortisolmålinger.

Kronisk overdosering av inhalert flutikasonpropionat: Binyrebarkfunksjonen bør overvåkes, og behandling med et systemisk glukokortikosteroid kan være nødvendig. Etter stabilisering bør behandlingen fortsettes med et inhalert glukokortikosteroid i anbefalt dose (se pkt. 4.4).

Ved tilfeller med både akutt og kronisk overdosering med flutikasonpropionat, bør behandling med Serkep fortsettes med hensiktsmessig dose for symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika, ATC-kode: R03A K06.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Serkep inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har forskjellig virkningsmekanisme. Virkningsmekanismen for hvert av stoffene er beskrevet nedenfor:

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β_2 -adrenoseptoragonist med en lang sidekjede som bindes til reseptorens sekundære bindingssete («exo»-site).

Salmeterol gir en mer langvarig bronkodilatasjon (varer i minst 12 timer) enn konvensjonelle kortidsvirkende β_2 -agonister i anbefalte doser.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleres i anbefalte doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungene, som reduserer symptomer på forverring av astma med færre bivirkninger enn med systemisk behandling med glukokortikosteroider.

Klinisk effekt og sikkerhet

Salmeterol/ flutikasonpropionat i kliniske studier til bruk ved astma

En tolv måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 voksne og ungdom med vedvarende astma, sammenlignet sikkerhet og effekt av salmeterol/flutikasonpropionat vs. inhalerte glukokortikosteroid (flutikasonpropionat) alene, for å avgjøre om det var mulig å oppnå målene for astmabehandling. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke inntil *total kontroll* **ble oppnådd eller den høyeste dosen av studielegemidlet ble nådd. GOAL viste at flere pasienter som ble behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat oppnådde astmakontroll enn pasienter som ble behandlet med inhalert glukokortikosteroid (ICS) alene, og denne kontrollen ble oppnådd med en lavere glukokortikosteroiddose.

* *Velkontrollert astma* ble oppnådd raskere med salmeterol/flutikasonpropionat enn med inhalert glukokortikosteroid alene. Behandlingstiden til 50 % av personene oppnådde den første uken med *velkontrollert astma* var 16 dager etter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat, sammenlignet med 37 dager for gruppen som fikk glukokortikosteroid alene. I undergruppen av personer med astma som ikke tidligere hadde fått steroider var tiden til personene oppnådde en *velkontrollert* uke 16 dager etter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat, sammenlignet med 23 dager etter behandling med inhalert glukokortikosteroid alene.

Samlet viste studieresultatene:

Antall pasienter (i prosent) som i løpet av 12 måneder oppnådde velkontrollert (VK)* eller total kontrollert (TK) astma**

Behandling før studien	Salmeterol/ flutikasonpropionat		Flutikasonpropionat	
	VK	TK	VK	TK
Ingen ICS (kun SABA))	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose ICS ($\leq$ 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Moderat dose ICS (>500-1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater av de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

ICS (inhalerte glukokortikosteroider), SABA (kortidsvirkende β_2 -agonister), BDP (beklometasondipropionat)

* Velkontrollert astma; ≤ 2 dager med symptomskår >1 (symptomskår 1 er definert som «symptomer i en kort periode i løpet av dagen»), bruk av kortidsvirkende β_2 -agonist i ≤ 2 dager og ≤ 4 ganger/uke, lungefunksjon ≥ 80 % av forventet PEF (peak expiratory flow) målt om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen forverring og ingen bivirkninger som førte til endring av behandlingen.

**Total kontroll av astma; ingen symptomer, ingen bruk av kortidsvirkende β_2 -agonist, lungefunksjon ≥ 80 % av forventet PEF (peak expiratory flow) målt om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen forverring og ingen bivirkninger som førte til endring av behandlingen.

Resultatene av denne studien tyder på at salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram 2 ganger daglig kan vurderes som førstelinje-vedlikeholdsbehandling til pasienter med moderat, vedvarende astma når rask symptomkontroll er nødvendig (se pkt. 4.2).

En dobbeltblind, randomisert, parallellgruppestudie med 318 pasienter ≥ 18 år med vedvarende astma, vurderte sikkerhet og toleranse etter administrering av to inhalasjoner to ganger daglig (dobbel dose) av salmeterol/flutikasonpropionat i to uker. Studien viste at en dobling av antall inhalasjoner av alle styrker av salmeterol/flutikasonpropionat i opptil 14 dager resulterte i en liten økning av β -agonisrelaterte bivirkninger (tremor: 1 pasient [1 %] vs. 0, palpitasjoner: 6 [3 %] vs. 1 [<1 %], muskelkramper: 6 [3 %] vs. 1 [<1 %]), og en tilsvarende forekomst av glukokortikosteroidrelaterte bivirkninger (f.eks. oral candidiasis: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], heshet: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) sammenlignet med 1 inhalasjon 2 ganger daglig. Den lille økningen i β -agonisrelaterte bivirkninger bør tas i betraktning av legen dersom det vurderes å doble dosen av salmeterol/flutikasonpropionat hos voksne pasienter som trenger tillegg av inhalerte glukokortikosteroider i en kort periode (opptil 14 dager).

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-ukers amerikansk studie som evaluerte sikkerheten av salmeterol sammenlignet med placebo som ble lagt til vanlig behandling hos voksne og ungdommer. Selv om det ikke var noen signifikante forskjeller i det primære endepunktet av det kombinerte antall respiratoriske dødsfall og respiratoriske 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 pasienter på placebo). Studien ble ikke utformet for å vurdere virkningen av samtidig bruk av inhalasjonskortikosteroider, og bare 47% av pasientene rapporterte bruk av ICS ved baseline.

Sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP alene i astma

To 26 ukers multisenterstudier ble gjennomført for å sammenligne sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP alene, en 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 astmaforverring det siste året. Primærmålet med begge studiene var å avgjøre om tillegg av LABA til ICS-behandling (salmeterol-FP) var 'non-inferior' sammenlignet med ICS (FP) alene i forhold til risiko for alvorlige astma-relaterte hendelser (astma-relatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubasjon, og dødsfall). Et sekundært effektmål i disse studiene var å vurdere om ICS/ LABA (salmeterol-FP) var bedre enn ICS-behandling alene (FP) i forhold til alvorlig astma-eksaserbasjon (definert som forverring av astma som krever bruk av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller en sykehusinnleggelse eller legevaktsbesøk på grunn av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider).

Totalt 11679 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 nedenfor).

Alvorlige astma-relaterte hendelser i de 26-ukers AUSTRI- og VESTRI-studiene

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP Alene (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP Alene (n = 3,101)
Kombinert endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering, eller dødsfall)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Salmeterol-FP/FP Fareforhold (95% KI)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Dødsfall	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 effektpunktet ble det observert reduksjon i tid til første astmaforverring ved salmeterol-FP i forhold til FP i begge studiene, men bare AUSTRI nådde statistisk betydning:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP Alene (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP Alene (n = 3,101)
Antall pasienter med astmaforverring	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Fareforhold (95% KI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Pediatrisk populasjon

I studien SAM101667 med 158 barn i alderen 6-16 år med symptomatisk astma, var kombinasjonen av salmeterol/flutikasonpropionat like effektiv som å doble dosen av flutikasonpropionat, med hensyn til symptomkontroll og lungefunksjon. Denne studien var ikke designet for å undersøke effekten på forverring.

I en randomisert studie med barn i alderen 4-11 år [n = 428], ble salmeterol/flutikasonpropionat i Diskus® (50/100 mikrogram, én inhalasjon to ganger daglig) sammenlignet med salmeterol/flutikasonpropionat i inhalator med oppmålte doser (25/50 mikrogram, to inhalasjoner to ganger daglig) over en behandlingsperiode på 12 uker. Den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline i gjennomsnittlig PEF (peak expiratory flow), målt om morgenen i uke 1-12, var 37,7 l/minutt i Diskus®-gruppen og 38,6 l/minutt i gruppen som brukte inhalator med oppmålte doser. I begge behandlingsgruppene ble det også sett forbedringer i bruk av anfallsmedisin og antall dager og netter uten symptomer.

En 8-ukers multi-senter, dobbeltblind studie ble utført med japanske pediatriske pasienter (6 måneder til 4 år) med bronkial astma for å evaluere sikkerheten og effekten av salmeterol-FP inhalator (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalasjoner to ganger daglig) sammenlignet med FP (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalasjoner to ganger daglig) alene. 99% (148/150) og 95 % (142/150) av randomiserte pasienter som henholdsvis fikk salmeterol-FP eller FP, fullførte den dobbeltblinde perioden av studien. Sikkerheten ved langtidsbehandling med salmeterol-FP inhalator (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 effektmål av gjennomsnittlig endring fra grunnlinjen i total astma symptom score (dobbel blind periode). Ingen statistisk signifikant overlegenhet til fordel for salmeterol-FP til FP ble påvist (95% CI [-2,47; 0,54], p = 0,206). Ingen klinisk signifikante forskjeller ble notert i sikkerhetsprofilen mellom salmeterol-FP og FP alene (8-ukers dobbeltblind periode); I tillegg ble det ikke identifisert nye sikkerhetssignaler 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 placebokomparator 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) for 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 15840 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 i kombinasjon gir lignende farmakokinetikk som når substansene inhaleres hver for seg. Hver substans kan derfor betraktes for seg, rent farmakokinetisk.

Salmeterol

Ettersom salmeterol virker lokalt i lungene er ikke plasmanivået en indikator på terapeutisk effekt. Videre er det kun begrensede data tilgjengelig vedrørende farmakokinetikken til salmeterol på grunn av tekniske vanskeligheter med å måle legemidlet i plasma. Dette skyldes de lave plasmakonsentrasjonene ved terapeutiske doser (ca. 200 pikogram/ml eller mindre) som oppnås etter inhalasjon.

Flutikasonpropionat

Den absolutte biotilgjengeligheten etter inhalasjon av en enkeltdose flutikasonpropionat hos friske personer varierer mellom ca. 5-11 % av den nominelle dosen, avhengig av inhalatoren som brukes. Hos pasienter med astma er det sett en lavere grad av systemisk eksponering etter inhalasjon av flutikasonpropionat.

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig via lungene og er i begynnelsen rask, deretter langsommere. Den gjenværende delen av dosen som svelges etter inhalasjon, bidrar minimalt til systemisk eksponering på grunn av den lave vannløseligheten og førstepassasjemetabolisme, noe som gir en oral biotilgjengelighet på <1 %. Den systemiske eksponeringen øker lineært med økende inhalert dose.

Fordelingen av flutikasonpropionat kjennetegnes av høy plasmaclearance (1150 ml/minutt), et stort distribusjonsvolum ved steady-state (ca. 300 liter) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer.

Plasmaproteinbindingsgraden er 91 %.

Flutikasonpropionat elimineres svært raskt fra den systemiske sirkulasjonen. Dette skjer hovedsakelig via nedbrytning til en inaktiv karboksylsyremetabolitt av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andre uidentifiserte metabolitter er også funnet i feces.

Renal clearance av flutikasonpropionat er ubetydelig. Mindre enn 5 % av dosen utskilles i urinen, hovedsakelig som metabolitter. Mesteparten av dosen utskilles i feces som metabolitter eller i uendret form.

Pediatrik populasjon

Effekten av 21 dagers behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalator 25 mikrogram/50 mikrogram (2 inhalasjoner to ganger daglig, med eller uten inhalasjonskammer) eller salmeterol/flutikasonpropionat i Diskus® 50 mikrogram/100 mikrogram (1 inhalasjon to ganger daglig) ble vurdert hos 31 barn i alderen 4-11 år med mild astma. Systemisk eksponering for flutikasonpropionat var tilsvarende for salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med inhalasjonskammer (107 pikogram time/ml [95 % KI: 45,7, 252,2]) og salmeterol/flutikasonpropionat i Diskus® (138 pikogram time/ml [95 % KI: 69,3, 273,2]), men lavere for salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (24 pikogram time/ml [95 % KI: 9,6, 60,2]). Systemisk eksponering for salmeterol var tilsvarende for salmeterol/flutikasonpropionat inhalator, salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med inhalasjonskammer og salmeterol/flutikasonpropionat i Diskus® (henholdsvis 126 pikogram time/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pikogram time/ml [95 % KI: 54, 200] og 110 pikogram time/ml [95 % KI: 55, 219]).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De eneste sikkerhetsaspektene for bruk til mennesker utledet fra dyrestudier der salmeterol og flutikasonpropionat ble gitt hver for seg, er effekter forbundet med forsterkede farmakologiske virkninger.

I reproduksjonsstudier på dyr er det sett misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser) etter administrering av glukokortikoider, men disse resultatene synes ikke å være relevante for mennesker som får anbefalte doser. Dyrestudier med salmeterol har kun vist embryoføtal toksisitet, ved høye

eksponeringsnivåer. Etter samtidig administrering av begge substansene økte forekomsten av transposisjon av navlearterie og ufullstendig forbening av oksipitalbenet hos rotte ved doser som er forbundet med kjente glukokortikoidinduserte misdannelser. Verken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har vist potensiale for genetisk toksisitet.

Det er vist at den klorfluorkarbonfrie drivgassen norfluran ikke har noen toksisk effekt på en rekke dyrearter som i en toårsperiode daglig ble eksponert for svært høye dampkonsentrasjoner, langt høyere enn pasienter sannsynligvis vil bli utsatt for.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Drivgass: norfluran (HFA 134a)
Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Serkep 25 mikrogram/125 mikrogram per dose inhalasjonsaerosol, suspensjon: 32 måneder
Serkep 25 mikrogram/250 mikrogram per dose inhalasjonsaerosol, suspensjon: 24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Metallbeholderen inneholder væske under trykk. Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C. Beskyttes mot direkte sollys. Beholderen skal ikke punkteres eller brennes selv om den er tom.

Som for de fleste legemidler til inhalasjon i trykkbeholdere, kan den terapeutiske effekten av dette legemidlet reduseres når beholderen er kald.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Suspensjonen er fylt i en 16 ml stor trykkbeholder av aluminiumslegering, innvendig lakkert med fluorinert etylen/propylen kopolymer (FEP) og forseglet med en doseringsventil. Metallbeholderen er plassert i en hvit plastinhalator med spraymunnstykke og med en lilla eller burgunder beskyttelseshette. Inhalatoren har en integrert doseteller som viser antall gjenværende doser. Tallet vises gjennom et vindu på baksiden av plastinhalatoren. En trykkbeholder leverer 120 doser.

Enhetene er pakket i esker som inneholder:

1x120 doser til inhalasjon

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033

104 35 Stockholm
Sverige
Tlf: +46(0)8 555 227 50
E-post: inform@mylan.se

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mikrogram/125 mikrogram: 16-11186
25 mikrogram/250 mikrogram: 16-11187

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10.11.2016 / 27.04.2020

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2020