

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Seretide 50 míkróg/100 míkróg/skammt innöndunarduft, afmældir skammtar í Diskos.
Seretide 50 míkróg/250 míkróg/skammt innöndunarduft, afmældir skammtar í Diskos.
Seretide 50 míkróg/500 míkróg/skammt innöndunarduft, afmældir skammtar í Diskos.

2. INNIHALDSLÝSING

Við hverja einstaka innöndun fæst skammtur (skammturinn sem munnstykkið losar) sem er 47 míkróg af salmeteróli (sem salmeterólxínafóat) og 92, 231 eða 460 míkróg af flútikasónprópíónati. Þetta samsvarar afmældum skammti sem er 50 míkróg af salmeteróli (sem salmeterólxínafóat) og 100, 250 eða 500 míkróg af flútikasónprópíónati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver gefinn skammtur inniheldur allt að 12,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar í Diskos.

Mótað plasttæki sem inniheldur þynnustrimil með 28 eða 60 reglulega afmörkuðum hólfum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Astmi

Seretide er ætlað til samfelldrar meðferðar gegn astma, þar sem samsett meðferð (langverkandi beta₂-örva og barkstera til innöndunar) á við:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst nægileg stjórn á sjúkdómnum með notkun barkstera til innöndunar og stuttverkandi beta₂-örva eftir þörfum
- eða
- hjá sjúklingum þegar viðunandi stjórn á sjúkdómnum næst með notkun bæði barkstera til innöndunar og langverkandi beta₂-örva.

Athugið: Seretide 50 míkróg/100 míkróg styrkleikinn hæfir hvorki fullorðnum sjúklingum né börnum með slæman astma.

Langvinn lungnateppa

Seretide er ætlað til meðferðar á einkennum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með FEV₁ <60% af áætluðu eðlilegu gildi (fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) og sögu um endurtekna versnun, sem hafa umtalsverð einkenni þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Íkomuleið: Til innöndunar.

Gera þarf sjúklingum ljóst að Seretide innöndunarduft í Diskos verður að nota daglega til að ná hámarksárangri, jafnvel þótt einkenni séu ekki til staðar.

Sjúklingar skulu koma reglulega í eftirlit til læknis, þannig að skömmtun Seretide haldist ákjósanleg og sé ekki breytt nema skv. læknisráði.

Sjúklingar skulu fá þann styrkleika af Seretide sem inniheldur viðeigandi skammt af flútíkasónprópíónati sem hentar alvarleikastigi sjúkdómsins. Ef sjúklingur þarf á skömmtum að halda sem liggja utan ráðlagðra skammtastærða, skal ávísa viðeigandi skömmtum af beta₂-örva og/eða barkstera.

Ráðlagðir skammtar:

Astmi

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri:

Ein innöndun með 50 míkróg salmeteról og 100 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag

eða

Ein innöndun með 50 míkróg salmeteról og 250 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag

eða

Ein innöndun með 50 míkróg salmeteról og 500 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag.

Finna þarf lægsta skammt sem nær að halda einkennum niðri. Þegar hægt er að halda einkennum niðri með lægsta styrkleika samsettu meðferðarinnar, tvisvar sinnum á dag, gæti næsta skref falist í að prófa eingöngu barkstera til innöndunar.

Einnig væri hægt að finna hæfilegan skammt af Seretide, til notkunar einu sinni á dag, fyrir sjúklinga sem þarfnast langvirks beta₂-örva ef læknirinn telur það nægja til þess að halda sjúkdómnum í skefjum. Ef lyfið er notað einu sinni á dag og sjúklingurinn hefur haft nætureinkenni skal lyfið notað á kvöldin en ef sjúklingurinn hefur aðallega haft einkenni á daginn skal lyfið notað á morgnana.

Til reynslu má íhuga skammtímameðferð með Seretide, sem upphaflega viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum og unglingum með miðlungsmikinn, þrálátan astma (skilgreint þegar sjúklingar eru með dagleg einkenni, þurfa daglega hjálparmeðferð og eru með miðlungsmikla eða alvarlega takmörkun á loftflæði) þar sem nauðsynlegt er að ná fljótt tökum á einkennum astmans. Í slíkum tilfellum er ráðlagður upphafsskammtur einn innöndunarskammtur af 50 míkróg af salmeteróli og 100 míkróg af flútíkasónprópíónati tvisvar sinnum á dag. Þegar tökum hefur verið náð á astmanum skal endurskoða meðferðina með tilliti til þess hvort innúðabarksterar einir sér nægi sjúklingnum. Mikilvægt er að fylgst sé reglulega með sjúklingum á meðan dregið er úr meðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á skýran ávinning af meðferðinni sem upphaflegri viðhaldsmeðferð, í samanburði við flútíkasónprópíónat til innöndunar eitt sér, þegar eitt eða tvö af skilyrðum um alvarleika vantar. Almennu eru barksterar til innöndunar fyrsta val á meðferð fyrir flesta sjúklinga. Seretide er ekki ætlað til upphafsmeðferðar við vægum astma. Seretide, í styrkleikanum 50 míkróg/100 míkróg, hentar ekki fullorðnum og börnum með alvarlegan astma. Mælt er með því að hæfilegur skammtur af barksterum til innöndunar sé fundinn út áður en farið er að nota einhverja ákveðna samsetningu hjá sjúklingum með alvarlegan astma.

Börn

Börn 4 ára og eldri:

Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 100 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag.

Hámarksskammtur af flútíkasónprópíónati í Seretide innöndunardufti í Diskos, sem skráður er fyrir börn, er 100 míkróg tvisvar sinnum á dag.

Upplýsingar varðandi notkun Seretide hjá börnum yngri en 4 ára, liggja ekki fyrir.

Langvinn lungnateppa

Fullorðnir:

Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 500 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag.

Sérstakir sjúklingahópar:

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Það liggja ekki fyrir upplýsingar um notkun Seretide hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi.

Notkun Diskos-tækisins:

Diskos tækið er opnað og hlaðið með þar til gerðri sveif. Munnstykkið er síðan sett í munninn og það umlukið með vörunum. Þá er hægt að anda skammtinum að sér og síðan er tækinu lokað.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Versnandi sjúkdómur

Seretide er ekki ætlað til meðhöndlunar á bráðum astmaeinkennum sem þarfnast skjót- og stuttverkandi berkjuvíkkandi lyfja. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa innöndunartæki til notkunar við bráðum astmaköstum ávallt við höndina.

Ekki á að hefja meðferð með Seretide hjá sjúklingum samtímis bráðri versnun eða þegar astmaeinkennum fara mikið eða hratt vaxandi.

Alvarlegar astmatengdar aukaverkanir og versnun geta komið fyrir meðan á meðferð með Seretide stendur. Sjúklingum skal ráðlagt að halda meðferð áfram en leita læknaðstoðar ef ekki næst stjórn á astmaeinkennum eða þau versna eftir að meðferð með Seretide er hafin.

Aukin þörf fyrir notkun lyfja við einkennum (stuttverkandi berkjuvíkkandi lyfja), eða skert svörun við lyfjum sem notuð eru við einkennum gefur til kynna versnandi ástand og sjúklingar eiga að gangast undir lækni skoðun.

Skyndileg og hröð versnun á stjórnun astma getur verið lífshættuleg og sjúklingurinn á strax að gangast undir lækni skoðun. Íhuga á að auka meðferð með barksterum.

Þegar náðst hefur stjórn á astmaeinkennum má íhuga að minnka smám saman skammtinn af Seretide. Mikilvægt er að fylgst sé reglulega með sjúklingum á meðan dregið er úr meðferð. Nota skal lægsta skammt af Seretide sem veitir fullnægjandi verkun (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem finna fyrir versnun er meðferð með barksterum yfirleitt ráðlögð, því skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að leita til læknis ef einkennin versna með Seretide.

Meðferð með Seretide skal ekki stöðva skyndilega hjá sjúklingum með astma vegna hættu á versnun. Minnka skal skammta undir eftirliti læknis. Einkenni geta einnig versnað þegar meðferð er hætt hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu og skal það vera gert undir eftirliti læknis.

Eins og á við um öll innöndunarlyf sem innihalda barkstera skal nota Seretide með varúð hjá sjúklingum með virka eða óvirka lungnaberkla og sveppasýkingar, veirusýkingar eða aðrar sýkingar í öndunarvegi. Viðeigandi meðferð skal hafin tafarlaust, ef þörf krefur.

Hjarta- og æðakerfi

Í einstaka tilvikum getur Seretide valdið hjartsláttartruflunum, t.d. ofanslegilshraðslætti, aukaslögum og gáttatífi og vægri skammvinnri lækkun á kalíum í sermi við háa meðferðarskammta. Gæta skal varúðar við notkun Seretide hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- eða æðasjúkdóma eða hjartsláttartruflanir og hjá sjúklingum með sykursýki, ofvirkan skjaldkirtil, óleiðréttan kalíumskort eða sjúklingum með sögu um lág kalíumgildi í sermi

Blóðsykurshækkun

Örsjaldan hefur verið greint frá hækkun blóðsykursgilda (sjá kafla 4.8) og þarf að hafa þetta í huga þegar lyfinu er ávísað til sjúklinga sem hafa verið með sykursýki.

Óvæntur berkjusamdráttur

Eins og við meðferð með öðrum innöndunarlyfjum getur komið fram óvæntur berkjusamdráttur með auknum blísturshljóðum við öndun og mæði strax eftir notkun lyfsins. Óvæntur berkjusamdráttur svarar skjótverkandi berkjuvíkkandi lyfjum og skal strax meðhöndlaður. Stöðva skal notkun Seretide strax, skoða sjúklinginn og hefja aðra meðferð eftir þörfum.

Greint hefur verið frá lyfjafræðilegum aukaverkunum meðferðar með beta₂-örvum, svo sem skjálfta, hjartsláttarónotum og höfuðverk, en þær eru yfirleitt skammvinnar og minnka við reglubundna notkun.

Hjálparefni

Seretide inniheldur laktósaeinhýdrat, allt að 12,5 mg/skammt. Þetta magn veldur venjulega ekki vandkvæðum hjá fólki með laktósaóþol. Hjálparefnið laktósi inniheldur lítið magn af mjólkurpróteinum sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skulu ekki taka lyfið.

Altæk áhrif barkstera

Barksterar til innöndunar, sérstaklega þegar þeir eru notaðir í háum skömmtum í lengri tíma, geta valdið altækum aukaverkunum. Mun minni líkur eru á þessum einkennum en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. Cushingssjúkdómur, útlitseinkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, beinþynning, drer í auga og gláka og enn sjaldnar mismunandi geðræn einkenni eða áhrif á á hegðun, þ. á m. skynhreyfiofvirkni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni (aðallega hjá börnum) (sjá undirkaflann Börn hér á eftir varðandi upplýsingar um altæk áhrif barkstera til innöndunar hjá börnum og unglingum). **Þess vegna er mikilvægt að skoða sjúklinginn reglulega og að finna lægsta skammt af innönduðum barksterum sem nægir til að halda niðri einkennum astma.**

Langvarandi meðhöndlun sjúklinga með barksterum til innöndunar í háum skömmtum getur leitt til bælingar á starfsemi nýrnahettna og bráðrar nýrlabilunar (adrenal crises). Einstökum tilfellum með bælingu á starfsemi nýrnahettna og bráðri nýrlabilun hefur einnig verið lýst með skömmtum flúttikasónprópíónats á bilinu 500 til innan við 1.000 míkróg. Aðstæður sem geta komið af stað bráðri nýrlabilun eru meðal annars slys, skurðaðgerðir, sýkingar eða skyndileg lækun skammta. Sýnileg einkenni eru yfirleitt óljós og geta verið meðal annars lystarleysi, kviðverkir, þyngdartap, þreyta, höfuðverkur, ógleði, uppköst, lágþrýstingur, skert meðvitund, lækkaður blóðsykur og flog. Íhuga ber að gefa til viðbótar, barkstera til inntöku, á álagstímum eða við fyrirhugaðar skurðaðgerðir.

Ávinningurinn af meðferð með flúttikasónprópíónati til innöndunar ætti að draga úr þörfinni á sterum til inntöku, en hættan á skertri nýrnahettustarfsemi getur varað í töluverðan tíma hjá sjúklingum sem færðir eru af sterum til inntöku. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá þessum sjúklingum og hafa reglulegt eftirlit með starfsemi nýrnahettubarkar. Sjúklingar sem áður hafa þurft að nota háa skammta af barksterum í bráðatilfellum eru einnig í hættu. Þessa hættu á síðbúinni bælingu á nýrnahettustarfsemi á einnig að hafa í huga í neyðartilfellum og við vissar aðstæður sem líklegar eru til að valda streitu og íhuga verður viðeigandi barksterameðferð. Þörf getur verið á ráðleggingum sérfræðings á umfangi nýrnahettuýrnunar áður en gripið er til viðeigandi ráðstafana.

Rítónavír getur aukið verulega þéttni flúttikasónprópíónats í plasma. Því á að forðast samhliða notkun nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hættan á altækum aukaverkunum barkstera. Það er einnig aukin hættu á altækum aukaverkunum þegar flúttikasónprópíónat er notað samhliða öðrum öflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.5).

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Aukin tíðni lungnabólgu hefur komið fram hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar, þar með talin lungnabólga sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús. Nokkrar vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með auknum skömmtum af sterum en ekki hefur verið sýnt fram á það með sannfærandi hætti í öllum rannsóknum.

Ekki liggja fyrir neinar óbyggjandi klínískar vísbendingar um að hættu á lungnabólgu sé mismunandi mikil á milli lyfja sem innihalda barkstera til innöndunar.

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga líkjast oft versnun langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru meðal annars reykingar, hækkandi aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) og alvarleg langvinn lungnateppa.

Milliverkanir öflugra CYP3A4 hemla

Samhliðanotkun altækt verkandi (systemic) ketókónazóls eykur marktækt altæka útsetningu fyrir salmeteróli. Þetta getur leitt til aukinnar tíðni altækra aukaverkana (t.d. lengingar á QTc-bili og hjartsláttarónotum). Vegna þessa skal forðast samhliðameðferð með ketókónazóli eða öðrum öflugum CYP3A4-hemlum, nema ávinningurinn sé meiri en hugsanlega aukin hættu á altækum aukaverkunum vegna salmeterólmeðferðar (sjá kafla 4.5).

Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta hugsanlegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Börn

Börn og unglingar <16 ára sem taka stóra skammta af flútikasónprópíonati (yfirleitt ≥ 1.000 míkrog/dag) geta verið í sérstakri hættu. Altæk áhrif geta komið fyrir, sérstaklega ef notaðir eru stórir skammtar í langan tíma. Hugsanleg altæk áhrif eru m.a. Cushingsheilkenni, útlitseinkenni sem líkjast Cushingsheilkenni, nýrnahettubæling, bráð nýrnahettubilun og vaxtartruflun hjá börnum og unglingum og enn sjaldnar mismunandi geðræn einkenni eða áhrif á hegðun, þ. á m. skynhreyfiofyrirbætur, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásgirni. Íhuga skal að vísa barninu eða unglingnum til sérfræðings í öndunarvandamálum barna.

Mælt er með reglulegu eftirliti með hæð barna sem fá langtímameðferð með barksterum til innöndunar. **Nota skal minnsta skammtinn af barksterum til innöndunar sem nægir til að viðhalda góðri stjórn á astma.**

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Beta-adrenvirkir blokkar geta veikt eða hindrað áhrif salmeteróls. Forðast ber notkun bæði sérhæfðra og ósérhæfðra beta-blokka nema þörfin fyrir þá sé mjög brýn. Meðferð með beta₂-örvum getur hugsanlega valdið alvarlegri blóðkalíumlækkun. Gæta skal sérstakrar varúðar ef um bráðan, alvarlegan astma er að ræða þar sem þessi áhrif geta aukist við samhliða meðferð með xantínafleiðum, sterum og þvagræsilyfjum.

Samhliðanotkun annarra beta-adrenvirkra lyfja getur hugsanlega valdið aukinni verkun.

Flútikasónprópíónat

Undir eðlilegum kringumstæðum fæst mjög lág þéttni flútikasónprópíónats í plasma eftir innöndun lyfsins, vegna verulegra umbrota við fyrstu umferð um lifur og mikillar úthreinsunar fyrir tilstilli cytókróms CYP3A4 í meltingarvegi og lifur. Því er ólíklegt að klínískt mikilvægar milliverkanir við flútikasónprópíónat komi fram.

Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu flútikasónprópíónat nefúðalyf, olli rítónavír (mjög öflugur cytókróm CYP3A4-hemill) 100 mg tvisvar á dag, nokkur hundruðfaldri hækkun á þéttni flútikasónprópíónats í plasma, sem leiddi til umtalsverðrar lækkunar á þéttni kortisóls í sermi. Upplýsingar um þessa milliverkun fyrir flútikasónprópíónat til innöndunar liggja ekki fyrir en gert er ráð fyrir umtalsverðri hækkun á gildum flútikasónprópíónats í plasma. Greint hefur verið frá tilfellum með Cushingsheilkenni og bælingu á nýrnahettum. Samhliðanotkun þessara lyfja á að forðast nema ávinningurinn vegi þyngra en hættan á altækum aukaverkunum barkstera.

Í lítilli rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli ketókónazól, CYP3A-hemill með heldur vægari verkun, 150% aukningu á útsetningu (exposure) fyrir flúttikasónprópíónati eftir stakan skammt til innöndunar. Þetta leiddi til meiri lækkunar á þéttni kortisóls í plasma en með flúttikasónprópíónati einu sér. Einnig er búist við að samhliða notkun með öðrum öflugum CYP3A-hemlum, eins og ítrakónazóli eða lyfjum sem innihalda cobistat og miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum svo sem erýtrómýcín, auki altæka útsetningu fyrir flúttikasónprópíónati og hættu á altækum aukaverkunum. Forðast á þessar samsetningar nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg aukin hætta á altækum aukaverkunum barkstera en í þeim tilvikum þarf að fylgjast með sjúklingum með tilliti til altækra aukaverkana barkstera.

Salmeteról

Öflugir CYP3A4-hemlar

Samhliða gjöf ketókónazóls (400 mg til inntöku einu sinni á dag) og salmeteróls (50 míkrog til innöndunar tvisvar á dag), hjá 15 heilbrigðum sjálfboðaliðum í 7 daga, olli marktækri aukningu á útsetningu fyrir salmeteróli í plasma (1,4-faldri hækkun á C_{max} og 15-faldri aukningu á AUC). Þetta getur leitt til aukinnar tíðni annarra altækra aukaverkana vegna salmeterólmeðferðar (t.d. lengingar á QTc-bili og hjartsláttarónótum), í samanburði við meðferð með salmeteróli eða ketókónazóli einum sér (sjá kafla 4.4).

Ekki sáust klínískt marktæk áhrif á blóðþrýsting, hjartsláttartíðni, blóðsykursgildi og blóðkalíumgildi. Samhliðagjöf ketókónazóls jók hvorki helmingunartíma brotthvarfs fyrir salmeteról né uppsöfnun á salmeteróli við endurtekna skammta.

Forðast skal samhliða meðferð með ketókónazóli, nema ávinningurinn sé meiri en hugsanlega aukin hætta á altækum aukaverkunum vegna salmeterólmeðferðar. Líklegt er að sambærileg hætta sé á milliverkunum við aðra öfluga CYP3A4-hemla (t.d. ítrakónazól, telitrómýcín, rítónavír).

Miðlungsöflugir CYP3A4-hemlar

Samhliðagjöf erýtrómýcíns (500 mg til inntöku þrisvar á dag) og salmeteróls (50 míkrog til innöndunar tvisvar sinnum á dag), hjá 15 heilbrigðum sjálfboðaliðum í 6 daga, leiddi til örlíttar en þó ekki tölfræðilega marktækrar aukningar á útsetningu fyrir salmeteróli (1,4-föld hækkun á C_{max} og 1,2-föld aukning á AUC). Samhliðagjöf erýtrómýcíns tengdist ekki neinum alvarlegum aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum. Í dýrarrannsóknum hafa hins vegar engin áhrif komið fram á frjósemi vegna salmeteróls eða flúttikasónprópíónats.

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) benda hvorki til vanskapandi áhrifa né eitiráhrifa á fóstur/nýbura sem tengjast Seretide. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitiráhrif á æxlun eftir gjöf beta₂-adrenvirkra lyfja og sykurstera (sjá kafla 5.3).

Notkun Seretide á meðgöngu skal einungis íhuga þegar væntanlegur ávinningur fyrir móður er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Við meðferð hjá barnshafandi konum skal nota lægsta skammt af flúttikasónprópíónati sem nægir til að halda astmaeinkennum í skefjum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort salmeteról og flúttikasónprópíónat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Rannsóknir hafa sýnt að salmeteról og flúttikasónprópíónat og umbrotsefni þeirra skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Seretide.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Seretide hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Vegna þess að Seretide inniheldur salmeteról og flúttikasónprópíónat má búast við aukaverkunum af sömu gerð og vægi og af hvoru lyfinu fyrir sig. Ekki eru nein tilfelli frekari aukaverkana þegar lyfin tvö eru gefin samtímis.

Aukaverkanir sem hafa verið tengdar notkun salmeteróls/flúttikasónprópíónats eru taldar upp hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Tíðnin var fengin frá niðurstöðum úr klínískum rannsóknum. Ekki var tekið tillit til tíðni vegna lyfleysu.

Líffærakerfi	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sveppasýking í munni og hálsi	Algengar
	Lungnabólga (hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu)	Algengar ^{1,3,5}
	Berkjubólga	Algengar ^{1,3}
	Sveppasýking í vélinda	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum:	
	Ofnæmisviðbrögð í húð	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur ((angioedema) aðallega í andliti og munnkoki)	Mjög sjaldgæfar
	Einkenni frá öndunarfærum (mæði)	Sjaldgæfar
	Einkenni frá öndunarfærum (berkjukrampi)	Mjög sjaldgæfar
	Bráðaofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmislost	Mjög sjaldgæfar
Innkirtlar	Cushingssjúkdómur, útlitseinkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, seinkun á vexti barna og unglinga, beinþynning	Mjög sjaldgæfar ⁴

Efnaskipti og næring	Kalíumskortur	Algengar ³
	Hækkun blóðsykurs	Sjaldgæfar ⁴
Geðræn vandamál	Kvíði	Sjaldgæfar
	Svefntruflanir	Sjaldgæfar
	Hegðunarbreytingar, þ.m.t. skynhreyfiofþvirkni og þíringur (einkum hjá börnum)	Mjög sjaldgæfar
	Þunglyndi, árásgirni (aðallega hjá börnum)	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar ¹
	Skjálfti	Sjaldgæfar
Augu	Drer	Sjaldgæfar
	Gláka	Mjög sjaldgæfar ⁴
	Þokusýn	Tíðni ekki þekkt ⁴
Hjarta	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar
	Hjartsláttartruflanir (þ.m.t. ofanslegilshraðsláttur og aukaslög).	Mjög sjaldgæfar
	Gáttatif	Sjaldgæfar
	Hjartaöng	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksbólga	Mjög algengar ^{2,3}
	Erting í hálsi	Algengar
	Hæsi/raddtruflanir	Algengar
	Skútabólga	Algengar ^{1,3}
	Óvæntur berkjusamdráttur	Mjög sjaldgæfar ⁴
Húð og undirhúð	Marblettir	Algengar ^{1,3}
Stoðkerfi, stoðvefur, bein	Vöðvakrampar	Algengar
	Beinbrot við áverka	Algengar ^{1,3}
	Liðverkir	Algengar
	Vöðvaverkir	Algengar

1. Algeng aukaverkun vegna lyfleysu
2. Mjög algeng aukaverkun vegna lyfleysu
3. Tilkynningar yfir 3 ár í rannsókn á langvinnri lungnateppu

4. Sjá kafla 4.4
5. Sjá kafla 5.1

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lyfjafræðilegar aukaverkanir beta₂-örva, svo sem skjálfti, hjartsláttarónot og höfuðverkur hafa komið fram, en hafa yfirleitt verið tímabundnar og minnkað við reglubundna meðferð.

Eins og við meðferð með öðrum innöndunarlyfjum getur komið fram óvæntur berkjusamdráttur með auknum blísturshljóðum við öndun og mæði strax eftir notkun lyfsins. Óvæntur berkjusamdráttur svarar skjótverkjandi berkjuvíkkandi lyfjum og skal strax meðhöndlaður. Stöðva skal notkun Seretide Diskos strax, skoða sjúklinginn og hefja aðra meðferð eftir þörfum.

Vegna flútikasónprópíónatþáttarins geta hæsi og sveppasýking í munni og hálsi, og mjög sjaldan í vélinda, komið fram hjá sumum sjúklingum. Hægt er að draga úr bæði hæsi og tíðni sveppasýkinga í munni og hálsi með því að skola munnninn með vatni og/eða burstu tennurnar, eftir notkun lyfsins. Einkenni sveppasýkingar í munni og hálsi er hægt að meðhöndla með staðbundinni sveppalyfjameðferð, samtímis notkun á Seretide.

Börn

Hugsanlegar altækar aukaverkanir eru m.a. Cushingssjúkdómur, útlitseinkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi og bæling á nýrnahettustarfsemi (sjá kafla 4.4). Börn gætu einnig fundið fyrir kvíða, svefntruflunum og hegðunarbreytingum, þ.m.t. ofvirkni og pirringi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar varðandi ofskömmtnun með Seretide eru fyrirbyggjandi úr klínískum rannsóknum. Upplýsingar um ofskömmtnun lyfjanna tveggja fylgja hins vegar hér fyrir neðan:

Einkenni ofskömmtnunar með salmeteróli eru sundl, aukinn slagbilsþrýstingur, skjálfti, höfuðverkur og hraðtaktur. Ef hætta þarf notkun á Seretide vegna ofskömmtnunar á beta-örvandi hluta lyfsins, þarf að íhuga viðeigandi sterameðferð í staðinn. Þar að auki getur kalíumskortur komið fram og því skal hafa eftirlit með kalíumþéttni í sermi. Íhuga á kalíumgjöf.

Bráð: Innöndun stærri en ráðlagðra skammta af flútikasónprópíónati getur leitt til tímabundinnar bælingar á nýrnahettustarfsemi. Þetta krefst ekki neyðarviðbragða vegna þess að nýrnahettustarfsemin nær sér á strik innan fárra daga, eins og mælingar á kortisólgildum í plasma sýna.

Langvinn ofskömmtnun innandaðs flútikasónprópíónats: Hafa skal eftirlit með starfsemi nýrnahettna og meðferð með altækum barksterum getur verið nauðsynleg. Þegar jafnvægi er náð skal halda meðferð áfram með barkstera til innöndunar í ráðlögðum skammti. Sjá kafla 4.4: hætta á bælingu á starfsemi nýrnahettna.

Hvort sem um er að ræða bráða eða langvinna ofskömmtnun með flútikasónprópíónati skal halda áfram meðferð með Seretide í hæfilegum skömmtnum til meðferðar á einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Adrenvirk lyf í blöndu með barksterum eða öðrum lyfjum en andkólínvirkum lyfjum.

ATC-flokkur: R03AK06

Verkunarháttur og lyfhrif:

Seretide inniheldur salmeteról og flútikasónprópíónat sem verka á mismunandi hátt.

Fjallað er um verkunarhátt hvors lyfs fyrir sig hér fyrir neðan.

Salmeteról:

Salmeteról er sérhæft, langverkandi (12 klst.), beta₂-adrenviðtaka örvandi lyf með langa hliðarkeðju, sem tengist viðtakanum á stað mjög nálægt virka hlutanum (exo-site).

Berkjuvíkkandi áhrif salmeteróls vara lengur, eða í a.m.k. 12 klukkustundir, en við ráðlagða skammta algengra stuttverkandi beta₂-örvandi lyfja.

Flútikasónprópíónat:

Innandað flútikasónprópíónat í ráðlögðum skömmtum hefur bólgueyðandi barkstera-áhrif í lungum, sem leiða til vægari astmaeinkenna. Sjaldgæfara er að astmaeinkenni versni og aukaverkanir eru minni en við notkun altækra barkstera.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir á Seretide og astma

Í 12 mánaða rannsókn (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) hjá 3416 sjúklingum, fullorðnum og unglingum, með þrálátan astma, voru borin saman öryggi og virkni meðferðar með Seretide annars vegar og barksterum (flútikasónprópíónat) til innöndunar einum sér hins vegar, til þess að ákvarða hvort hægt væri að ná fram markmiðum varðandi stjórnun astma. Meðferðin var aukið stig af stigi á 12 vikna fresti þar til ***fullkominni stjórn* eða hæsta ráðlagða skammti rannsóknarlyfsins var náð. GOAL sýndi fram á að fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með Seretide náðu stjórn á astmanum en þeir sem fengu eingöngu barkstera til innöndunar og þessari stjórn var náð við lægri skammti barkstera.

**Góð stjórn á astma* náðist fyrr með Seretide en þegar eingöngu voru notaðir barkstera til innöndunar. Tíminn sem það tók 50% sjúklinga að ná fyrstu heilu vikunni með *góðri stjórn* var 16 dagar hjá þeim sem fengu Seretide í samanburði við 37 daga hjá þeim sem fengu barkstera til innöndunar eina sér. Í undirhópi, hjá astmasjúklingum sem aldrei höfðu fengið barkstera meðferð áður, tók 16 daga að ná heilli viku með *góðri stjórn* hjá þeim sem fengu Seretide en 23 daga hjá þeim sem fengu eingöngu barkstera.

Heildarniðurstöður rannsóknarinnar voru:

Hlutfall sjúklinga sem náði *góðri stjórn (GS) og **fullkominni stjórn (FS) á einkennum astma á 12 mánaða tímabili				
Meðferð áður en rannsókn hófst	Salmeteról/FP		Flútikasónprópíónat (FP)	
	GS	FS	GS	FS
Engir barksterar til innöndunar (eingöngu stuttverkandi beta ₂ -örva, SABA)	78%	50%	70%	40%
Barksterar til innöndunar í lágu skömmtum (≤ 500 mÍkróg BDP eða samsvarandi/dag)	75%	44%	60%	28%
Barksterar til innöndunar í miðlungsskömmtum (> 500 til 1.000 mÍkróg BDP eða samsvarandi/dag)	62%	29%	47%	16%
Samanteknar niðurstöður meðferðarstiganna þriggja	71%	41%	59%	28%

*Góð stjórn á einkennum astma; 2 eða færri dagar með einkennastig hærra en 1 (einkennastig 1 er skilgreint sem „einkenni í eitt stutt tímabil yfir daginn“), notkun stuttverkandi beta₂-örva í 2 eða færri daga og allt að 4 sinnum/viku, 80% eða meira af áætluðu hámarksútöndunarflæði að morgni, ekki vaknað að nóttu, einkenni versna ekki og engar aukaverkanir er leiða til breytinga á meðferð.

** Fullkomin stjórn á einkennum astma; engin einkenni, engin notkun stuttverkandi beta₂-örva, 80% eða meira af áætluðu hámarksútöndunarflæði að morgni, ekki vaknað að nóttu, einkenni versna ekki og engar aukaverkanir er leiða til breytinga á meðferð.

Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til þess að Seretide 50/100 mÍkróg tvisvar á dag geti hentað sem upphafleg viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikinn, þrálátan astma þar sem nauðsynlegt er talið að ná fljótt stjórn á astmanum (sjá kafla 4.2).

Í tvíblindri, slembaðri rannsókn, með samsíða hópum, á 318 sjúklingum ≥18 ára, með þrálátan astma, var lagt mat á öryggi og þol við gjöf tveggja skammta af Seretide til innöndunar, tvisvar á dag (tvöföldur skammtur), í tvær vikur. Rannsóknin sýndi, fyrir hvern styrkleika af Seretide, að tvöföldun skammta, í allt að 14 daga, fylgir örlítill aukning á tíðni aukaverkana vegna beta-örvunar (skjálfti; 1 sjúklingur [1%] á móti 0, hjartsláttarónot; 6 [3%] á móti 1 [<1%], vöðvakrampar; 6 [3%] á móti 1 [<1%]) og svipuð tíðni aukaverkana vegna barkstera til innöndunar (t.d. sveppasýking í munni; 6 [6%] á móti 16 [8%], hæsi; 2 [2%] á móti 4 [2%]), í samanburði við einn skammt til innöndunar tvisvar á dag. Taka á tillit til þessarar örlitlu aukningar á aukaverkunum tengdum beta-örvun þegar læknir íhugar tvöföldun skammta hjá fullorðnum sjúklingum, sem þarfnast tímabundinnar (í allt að 14 daga) viðbótarmeðferðar með barksterum til innöndunar.

Klínískar rannsóknir á Seretide gegn langvinnri lungnateppu

TORCH var rannsókn sem stóð yfir í 3 ár, gerð til að meta áhrif meðferðar með Seretide innöndunardufti í Diskos 50/500 mÍkróg tvisvar á dag, salmeteróli í Diskos, 50 mÍkróg tvisvar á dag, flútikasónprópíónati (FP) í Diskos, 500 mÍkróg tvisvar á dag og lyfleysu, á dauðsföllum af öllum orsökum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu. Sjúklingum með langvinna lungnateppu, sem í upphafi (fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) voru með FEV₁ <60% af áætluðu eðlilegu gildi, var slembiraðað tvíblint í lyfjameðferð. Meðan á rannsókninni stóð var venjubundin meðferð við lungnateppu leyfð, fyrir utan aðra innandaða barkstera, langverkandi berkjavíkkandi lyf og langtímanotkun barkstera með altæka verkun. Lifun eftir 3 ár var ákvörðuð fyrir alla sjúklinga, óháð því hvort rannsóknarlyfjameðferð hafði verið hætt. Meginendapunkturinn var fækkun dauðsfalla af öllum orsökum, eftir 3 ár, fyrir Seretide borið saman við lyfleysu.

	Lyfleysa N = 1524	Salmeteról 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Dauðsföll af öllum orsökum eftir 3 ár				
Fjöldi dauðsfalla (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Áhættuhlutfall miðað við lyfleysu (öryggismörk) p-gildi	Á ekki við	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Áhættuhlutfall Seretide 50/500 miðað við einstök innihaldsefni (öryggismörk) p-gildi	Á ekki við	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Á ekki við

1. P-gildi ekki marktækt eftir leiðréttingu fyrir 2 milligreiningum á samanburði á meginvirkni frá log-raðgreiningu, lagskiptri eftir reykingastöðu

Tilhneiging var til aukinnar lifunar hjá einstaklingum sem fengu meðferð með Seretide í 3 ár, í samanburði við lyfleysu, en niðurstöðurnar náðu þó ekki tölfræðilega marktæku gildi, $p \leq 0,05$.

Hundraðshluti sjúklinga sem lést innan 3 ára, af orsökum tengdum langvinnri lungnateppu, var 6% fyrir lyfleysu, 6,1% fyrir salmeteról, 6,9% fyrir flútíkasónprópiónat og 4,7% fyrir Seretide.

Meðalfjöldi tilvika á ári, af miðlungsmikilli til alvarlegri versnun, minnkaði umtalsvert með Seretide í samanburði við meðferð með salmeteróli, flútíkasónprópiónati og lyfleysu (meðaltíðni í hópnum sem fékk Seretide var 0,85 borið saman við 0,97 í salmeterólhópnum, 0,93 í flútíkasónprópiónat-hópnum og 1,13 í lyfleysuhópnum). Þetta þýðir lækkun í tíðni tilvika af miðlungsmikilli til alvarlegri versnun um 25% (95% öryggismörk: 19% til 31%; $p < 0,001$) borið saman við lyfleysu, 12% borið saman við salmeteról (95% öryggismörk: 5% til 19%, $p = 0,002$) og 9% borið saman við flútíkasónprópiónat (95% öryggismörk: 1% til 16%, $p = 0,024$). Salmeteról og flútíkasónprópiónat draga marktækt úr tíðni versnunar í samanburði við lyfleysu, salmeteról um 15% (95% öryggismörk: 7% til 22%; $p < 0,001$) og flútíkasónprópiónat um 18% (95% öryggismörk: 11% til 24%; $p < 0,001$).

Heilsufarsleg gæði lífs, mæld samkvæmt „St George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) jukust í öllum meðferðum með virku efni, í samanburði við lyfleysu. Meðalbæting yfir 3 ár fyrir Seretide, í samanburði við lyfleysu, var -3,1 eining (95% öryggismörk: -4,1 til -2,1; $p < 0,001$), -2,2 einingar ($p < 0,001$) borið saman við salmeteról og -1,2 einingar ($p = 0,017$) borið saman við flútíkasónprópiónat. Lækkun um 4 einingar er talin hafa klínísku þýðingu.

Áætlaðar líkur á því að lungnabólga væri tilkynnt sem aukaverkun á 3 ára tímabili, var 12,3% fyrir lyfleysu, 13,3% fyrir salmeteról, 18,3% fyrir flútíkasónprópiónat og 19,6% fyrir Seretide (áhættuhlutfall fyrir Seretide á móti lyfleysu: 1,64, 95% öryggismörk: 1,33 til 2,01, $p < 0,001$). Engin aukning varð í dauðsföllum tengdum lungnabólgu; dauðsföll meðan á meðferð stóð, sem talin voru orsakast af lungnabólgu, voru 7 fyrir lyfleysu, 9 fyrir salmeteról, 13 fyrir flútíkasónprópiónat og 8 fyrir Seretide. Enginn marktækur munur var á líkum á beinbrotum (5,1% lyfleysa, 5,1% salmeteról, 5,4% flútíkasónprópiónat og 6,3% Seretide; áhættuhlutfall fyrir Seretide á móti lyfleysu: 1,22, 95% öryggismörk: 0,87 til 1,72, $p = 0,248$).

Klínískar rannsóknir, með samanburð við lyfleysu, yfir 6 og 12 mánaða tímabil, hafa sýnt að samfelld notkun á Seretide 50/500 míkróg bætir lungnastarfsemi og dregur úr mæði og notkun bráðalyfja.

Rannsóknir SCO40043 og SCO100250 voru slembaðar, tvíblindar endurtekningarrannsóknir með samsíðahópum þar sem Seretide 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag (skammtur sem ekki er samþykktur fyrir meðferð langvinnrar lungnateppu innan Evrópusambandsins), var borið saman við salmeteról 50 míkróg tvisvar sinnum á dag, hvað varðar áhrif á árstíðni miðlungsalvarlegra til alvarlegra versnana, hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu, áætlað FEV₁ innan við 50% og sögu um versnanir. Miðlungsalvarlegar/alvarlegar versnanir voru skilgreindar sem versnun einkenna sem krafðist meðferðar með barksterum til inntöku og/eða sýklalyfjum eða innlagðar sjúklings á sjúkrahús.

Fyrir rannsóknirnar var 4 vikna undirbúningstímabil þar sem allir þátttakendur fengu opna meðferð með salmeteróli/flútíkasónprópiónati 50/250 til að staðla lyfjafræðilega meðferð við langvinnri lungnateppu og ná sjúkdómnum í jafnvægi áður en slembiraðað var á blindan hátt í rannsóknarlyfjameðferðina í 52 vikur. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 á salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/250 (n=776 alls sem ráðgert var að meðhöndla) eða salmeteról (n=778 alls sem ráðgert var að meðhöndla). Áður en undirbúningur hófst hættu þátttakendur notkun lyfjanna sem þeir voru á fyrir vegna langvinnrar lungnateppu, fyrir utan skjótvirk berkjuvíkkandi lyf. Samhliða notkun langvirkra, berkjuvíkkandi lyfja til innöndunar (beta₂-örva og andkólnvirkra), ípratrópium/salbútamól-samsetninga, beta₂-örva til inntöku og lyfja sem innihéldu teófyllín, var ekki leyfð á meðferðartímanum. Barksterar til inntöku og sýklalyf voru leyfð til bráðameðferðar við versnun langvinnrar lungnateppu, samkvæmt sérstökum notkunarleiðbeiningum. Þátttakendur notuðu salbútamól eftir þörfum meðan á rannsóknunum stóð.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að meðferð með Seretide 50/250 leiddi til marktækt lægri árstíðni miðlungsalvarlegra/alvarlegra versnana á langvinnri lungnateppu borið saman við salmeteról (SCO40043: 1,06 (Seretide) og 1,53 (salmeteról) á einstakling á ári, tíðnihlutfall 0,70, 95% CI: 0,58 til 0,83, p<0,001; SCO100250: 1,10 (Seretide) og 1,59 (salmeteról) á einstakling á ári, tíðnihlutfall 0,70, 95% CI: 0,58 til 0,83, p<0,001). Niðurstöður fyrir annars stigs breytur við mat á verkun (tíminn að fyrstu miðlungsalvarlegu/alvarlegu versnun, árstíðni versnana sem kröfðust barkstera til inntöku og FEV₁ fyrir morgunskammtinn) voru marktækt betri fyrir Seretide 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag en salmeteról. Aukaverkanir voru svipaðar fyrir utan hærri tíðni lungnabólgu og þekktra staðbundinna aukaverkana (hvítsveppasýkinga og raddtruflana) hjá hópnum sem fékk Seretide 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag, borið saman við salmeteról. Lungnabólgutengd tilvik voru tilkynnt hjá 55 (7%) í hópnum sem fékk Seretide 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag og 25 (3%) í salmeterólhópnum. Þessi aukna tíðni lungnabólgutílkynninga með Seretide 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag virðist vera af svipaðri stærðargráðu og tíðni tilkynninga eftir meðferð með Seretide 50/500 míkróg tvisvar sinnum á dag í TORCH.

Astmi

SMART-rannsóknin (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART-rannsóknin var fjölsetra 28-vikna bandarísk rannsókn þar sem öryggi salmeteróls miðað við lyfleysu var metið sem viðbót við venjubundna meðferð hjá fullorðnum og unglingum. Þótt enginn marktækur munur væri á meginendapunkti á sameinuðum fjölda öndunartengdra dauðsfalla og öndunartengdra lífshættulegra tilvika sýndi rannsóknin marktæka aukningu á astmatengdum dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu salmeteról (13 dauðsföll hjá 13.176 sjúklingum sem fengu salmeteról og 3 dauðsföll hjá 13.179 sjúklingum sem fengu lyfleysu). Rannsóknin var ekki gerð til að meta áhrif samhliða notkunar innöndunarstera og aðeins 47% þátttakenda greindi frá notkun innöndunarstera við upphaf.

Öryggi og verkun salmeteról-FP (flútíkasónprópiónat) miðað við FP eingöngu við astma

Tvær fjölsetra 26 vikna rannsóknir þar sem gerður var samanburður á öryggi og verkun salmeteról-FP og FP eingöngu, önnur hjá fullorðnum og unglingum (AUSTRI rannsókn) og hin hjá börnum 4-11 ára (VESTRI rannsókn). Í báðum rannsóknunum voru þátttakendur með meðalalvarlegan eða alvarlegan viðvarandi astma með sögu um astmatengda sjúkrahúsinnlögn eða versnun astma árið áður. Meginmarkmið hvorrar rannsóknar var að ákvarða hvort viðbót LABA (langvirkandi berkjuvíkkandi

lyf) við meðferð með innöndunarsterum (salmeteról-FP) væri jafngild (non-inferior) innöndunarsterum (FP) eingöngu með tilliti til hættu á alvarlegum astmatengdum tilvikum (astmatengd sjúkrahúsinnlögn, barkaþræðing og dauðsfall). Aukamarkmið þessara rannsókna með tilliti til verkunar var að meta hvort innöndunarsterar/LABA (salmeteról-FP) væri betra en meðferð með innöndunarsterum eingöngu (FP) með tilliti til verulegrar versnunar astma (skilgreint sem versnun astma sem krefst notkunar altækra stera í minnst 3 daga eða innlögn á sjúkrahús eða bráðamóttöku vegna astma sem krefst notkunar altækra stera).

Alls 11.679 fengu meðferð samkvæmt slembivali í AUSTRI rannsókninni og 6.208 í VESTRI rannsókninni. Meginendapunktur með tilliti til öryggis þ.e. jafngildi var náð í báðum rannsóknunum (sjá töflu hér á eftir).

Alvarleg astmatengd tilvik í 26 vikna AUSTRI og VESTRI rannsóknunum

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteról-FP (n = 5.834)	FP eingöngu (n = 5.845)	Salmeteról-FP (n = 3.107)	FP eingöngu (n = 3.101)
Samsettur endapunktur (astmatengd sjúkrahúsinnlögn, barkaþræðing eða dauðsfall)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeteról-FP/FP áhættuhlutfall (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Dauðsfall	0	0	0	0
Astmatengd sjúkrahúsinnlögn	34	33	27	21
Barkaþræðing	0	2	0	0

^a Ef mat á efri 95% öryggismörkum fyrir hlutfallslega áhættu var minna en 2,0 var sýnt fram á jafngildi.

^b Ef mat á efri 95% öryggismörkum fyrir hlutfallslega áhættu var minna en 2,675 var sýnt fram á jafngildi.

Auka-verkunarendapunktur þ.e. minnkun tíma fram að fyrstu versnun astma fyrir salmeteról-FP miðað við FP sást í báðum rannsóknunum sem þó var eingöngu tölfræðilega marktækt í AUSTRI rannsókninni:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteról-FP (n = 5.834)	FP eingöngu (n = 5.845)	Salmeteról-FP (n = 3.107)	FP eingöngu (n = 3.101)
Fjöldi þátttakenda með versnun astma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeteról-FP/FP Áhættuhlutfall (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Börn:

Í SAM101667 rannsókninni hjá 158 börnum á aldrinum 6 til 16 ára með astma sem veldur einkennum er samsetning salmeteróls/flútíkasónprópíónats jafnvirk og tvöföldun á skammti flútíkasónprópíónats hvað varðar stjórn á einkennum og lungnastarfsemi. Þessi rannsókn var ekki hönnuð til að meta áhrifin á versnun.

Í 12 vikna rannsókn hjá börnum á aldrinum 4 til 11 ára [n=257] sem fengu meðferð með annaðhvort salmeterólí/flútíkasónprópíónati 50/100 eða salmeterólí 50 míkrog + flútíkasónprópíónati 100 míkrog, í báðum tilfellum tvisvar sinnum á dag, jókst hámarks útöndunarflæði um 14% og dró úr einkennum og notkun salbútamól bráðalyfs í báðum örmum. Enginn munur var á milli meðferðararmanna tveggja. Enginn munur kom fram á öryggisbreytum á milli meðferðararmanna tveggja.

Í 12 vikna slembiraðaðri rannsókn með samsíða hópum hjá börnum á aldrinum 4 til 11 ára [n=203] með þrálátan astma sem voru með með einkenni þrátt fyrir notkun barkstera til innöndunar, var aðalmarkmiðið að meta öryggi. Börnin fengu annaðhvort salmeteról/flútíkasónprópíónat (50/100 míkrog) eða flútíkasónprópíónat (100 míkrog) eitt sér tvisvar sinnum á dag. Tvö börn sem fengu salmeteról/flútíkasónprópíónat og 5 börn sem fengu flútíkasónprópíónat hættu þátttöku vegna versnunar astma. Eftir 12 vikur voru engin börn, í hvorugum meðferðararmi, með óeðlilega lítinn útskilnað kortisóls í þvagi á sólarhring. Enginn annar munur varðandi öryggi var á milli meðferðararmanna.

Lyf sem innihalda flútíkasónprópíónat (FP) við astma notuð á meðgöngu

Afturvirk faraldsfræðileg áhorfsrannsókn hjá hópum var gerð í Bretlandi þar sem stuðst var við rafrænar sjúkraskrár til að meta hættu á alvarlegri vansköpun eftir útsetningu fyrir FP eingöngu eða salmeteról-FP á fyrsta þriðjungi meðgöngu samanborið við innöndunarstera án FP. Ekki var stuðst við lyfleysuhóp til samanburðar í rannsókninni.

Í astmahópnum þar sem 5.362 tilvik útsetningar fyrir innöndunarsterum voru á fyrsta þriðjungi meðgöngu var greint frá 131 tilviki alvarlegrar vansköpunar. Í 1.612 (30%) tilviki var um útsetningu fyrir FP eða salmeteról-FP að ræða þar af komu 42 tilvik alvarlegrar vansköpunar fram. Aðlagð líkindahlutfall alvarlegrar vansköpunar sem greindist eftir 1 ár var 1,1 (95%CI: 0,5 – 2,3) fyrir útsetningu fyrir FP miðað við innöndunarstera án FP hjá konum með meðalslæman astma og 1,2 (95%CI: 0,7 – 2,0) hjá konum með umtalsverðan eða alvarlegan astma. Enginn munur kom fram á hættu á verulegri vansköpun eftir útsetningu fyrir FP einu sér samanborið við salmeteról-FP á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Samantekin hætta á alvarlegri vansköpun á öllum stigum astma var á bilinu 2,0 til 2,9 fyrir hverjar 100 þunganir með útsetningu fyrir FP, sem er sambærilegt við niðurstöður rannsóknar á 15.840 þungunum í rannsóknargrunni (General Practice Research Database), þar sem ekki var um útsetningu fyrir astmalyfjum að ræða (2,8 tilvik alvarlegra vanskapana komu fram fyrir hverjar 100 þunganir).

5.2 Lyfjahlvörf

Hvað lyfjahlvörf varðar, er hægt að fjalla um lyfin hvort í sínu lagi.

Salmeteról:

Salmeteról hefur staðbundin áhrif í lungum og því eru plasmagildi þess ekki mælikvarði á verkun þess. Þar að auki eru aðeins takmarkaðar upplýsingar varðandi lyfjahlvörf salmeteróls fyrirbyggjandi vegna tæknilegra örðugleika við magnákvörðun þess í plasma þar sem þéttinn er mjög lítill við venjulega innandaða skammta (u.þ.b. 200 píkóg/ml eða lægri).

Flútíkasónprópíónat:

Nýting (absolute bioavailability) flútíkasónprópíónats eftir stakan innandaðan skammt hjá heilbrigðum einstaklingum er á bilinu 5 til 11% af uppgefnum skammti eftir því hvaða innöndunartæki er notað. Komið hefur í ljós að aðgengi innandaðs flútíkasónprópíónats er heldur minna hjá sjúklingum með astma eða langvinna lungnateppu.

Altækt frásog á sér aðallega stað í lungunum, í upphafi hratt en hægir síðan á því. Afganginum af innönduðum skammti kann að vera kyngt, en hann hefur lítil áhrif á altæka útsetningu fyrir lyfinu (exposure) vegna lítills vatnsleysanleika og umbrota við fyrstu umferð um lifur. Aðgengið eftir inntöku er innan við 1%. Það verður línuleg aukning á altækri útsetningu með hækkandi innönduðum skömmtum.

Hegðun flútíkasónprópiónats einkennist af mikilli úthreinsun úr plasma (1.150 ml/mín.), miklu dreifingarrúmmáli við stöðuga þéttni (u.þ.b. 300 l) og u.þ.b. 8 klst. helmingunartíma.

Próteinbinding í plasma er 91%.

Úthreinsun flútíkasónprópiónats úr blóði er mjög hröð, aðallega með umbrotum í óvirka karboxýlsýruafleiðu, fyrir tilstilli cytókróm P450-ensímsins CYP3A4. Önnur umbrotsefni sem ekki hafa verið greind finnast einnig í hægðum.

Nýrnaúthreinsun flútíkasónprópiónats er hverfandi. Innan við 5% af gefnum skammti eru skilin út í þvagi, aðalega sem umbrotsefni. Stærstur hluti skammtsins er skilinn út í hægðum sem umbrotsefni og óbreytt lyf.

Börn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með notkun upplýsinga úr 9 klínískum samanburðarrannsóknnum með mismunandi innöndunartækjum (Diskos innúðatæki með afmældum skömmtum) sem 350 sjúklingar með astma á aldrinum 4 til 77 ára tóku þátt í (174 sjúklingar á aldrinum 4 til 11 ára) kom fram hærri altæk útsetning fyrir flútíkasónprópiónati eftir meðferð með Seretide í Diskos 50/100 samanborið við flútíkasónprópiónat í Diskos 100.

Hlutfall margfeldismeðaltala [90% CI] fyrir salmeteról/flútíkasónprópiónat í Diskos samanborið við flútíkasónprópiónat í Diskos. Samanburður hjá börnum og unglingum/fullorðnum

Meðferð (prófun samanborið við viðmiðunargildi)	Hópur	AUC	C_{max}
Salmeteról/ flútíkasónprópiónat í Diskos 50/100 Flútíkasónprópiónat í Diskos 100	Börn (4–11 ára)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeteról/ flútíkasónprópiónat í Diskos 50/100 Flútíkasónprópiónat í Diskos 100	Unglingar/Fullorðnir (≥12 ára)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Áhrif meðferðar með Seretide innúðatæki 25/50 míkrog (2 innandanir tvisvar sinnum á dag með eða án úðabelgs) eða Seretide Diskos 50/100 míkrog (1 innöndun tvisvar sinnum á dag) í 21 dag var metin hjá 31 barni á aldrinum 4 til 11 ára með vægan astma. Altæk útsetning fyrir salmeteróli var svipuð fyrir Seretide innúðatæki (126 pg klst./ml [95% CI: 70, 225]), Seretide innúðatæki með úðabelg (103 pg klst./ml [95% CI: 54, 200]) og Seretide Diskos (110 pg klst./ml [95% CI: 55, 219]). Altæk útsetning fyrir flútíkasónprópiónati var svipuð fyrir Seretide innúðatæki með úðabelg (107 pg klst./ml [95% CI: 45,7; 252,2]) og Seretide Diskos (138 pg klst./ml [95% CI: 69,3; 273,2]), en minni fyrir Seretide innúðatæki (24 pg klst./ml [95% CI: 9,6; 60,2]).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Einu þættirnir varðandi öryggi notkunar hjá mönnum samkvæmt dýratilraunum með salmeteróli og flútíkasónprópíónati, gefnum sitt í hvoru lagi, voru áhrif sem tengdust auknum lyfjafræðilegum verkunum.

Barksterar hafa leitt til vansköpunar (klofinn gómur, vansköpuð beinagrind) í æxlunarrannsóknnum á dýrum. Hins vegar virðast þessar niðurstöður úr dýratilraunum ekki eiga við menn sem fá ráðlagða skammta. Dýratilraunir með salmeteróli hafa einungis sýnt skaðleg áhrif á fóstur og fósturvísa við háa skammta. Hækkun tíðni galla í naflastrengsslagæð og ófullkominnar beinmyndunar í hnakka sást hjá rottum sem fengu bæði lyfin samtímis í skömmtum sem tengjast þekktum skaðlegum áhrifum barkstera. Hvorki salmeteról xínafóat eða flútíkasónprópíónat hafa sýnt fram á eiturvekun á erfðaeefni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat (inniheldur mjólkurprótein).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Diskos innöndunarduftið er í hólfum í lagskiptum PVC-húðuðum þynnurenning, sem er rúllað upp í þar til gert mótað, fjólublátt innöndunartæki úr plasti.

Innöndunartækin fást í pappaöskjum sem innihalda:

	1 x 28 skammta Diskos
eða	1 x 60 skammta Diskos
eða	2 x 60 skammta Diskos
eða	3 x 60 skammta Diskos
eða	10 x 60 skammta Diskos

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Úr Diskos-tækinu fæst duft til innöndunar í lungu. Skammtateljari á Diskos-tækinu gefur til kynna fjölda ónotaðra skammta. Í fylgiseðlinum eru nákvæmar notkunarleiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Delta Park 37

2665 Vallensbæk Strand
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Seretide 50 míkrog/100 míkrog/skammt í Diskos: MTnr 980374 (IS)
Seretide 50 míkrog/250 míkrog/skammt í Diskos: MTnr 980375 (IS)
Seretide 50 míkrog/500 míkrog/skammt í Diskos: MTnr 980376 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. desember 1999.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. febrúar 2011.
MR-markaðsleyfi samþykkt 27. október 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. janúar 2022.