

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seretide Evohaler mite 25 mikrogram/50 mikrogram/ dos inhalationsspray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (som lämnar doseringsventilen) innehåller 25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 50 mikrogram flutikasonpropionat. Uttryckt som avgiven dos (som lämnar munstycket) motsvaras detta av 21 mikrogram salmeterol och 44 mikrogram flutikasonpropionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension

Metallbehållaren innehåller en vitaktig suspension

Metallbehållaren är placerad i en lila plastinhalator med spraymunstycke försett med en dosräknare en skyddshuva.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Seretide är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinering med inhaled kortverkande β_2 -agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 agonist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Administreringssätt: Inhalation.

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

Patienten skall regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan.

Doseringen skall endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll bibehålls. När symtomkontroll bibehålls med Seretide Evohaler mite 25 mikrogram/50 mikrogram två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.** Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -stimulerare titreras till Seretide givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv

symptomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Seretide skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Seretide Evohaler mite 25 mikrogram/50 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma.

Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordinerar.

Rekommenderad dosering:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

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

Seretide kan provas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symptom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symptomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos, 2 inhalationer (25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. När väl symptomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

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

Pediatrisk population

Barn 4 år och äldre:

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

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

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

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

Andningsbehållare kan användas. Patienten ska instrueras i hur inhalator och andningsbehållare används och sköts på rätt sätt och patientens inhalationsteknik ska kontrolleras för att försäkra sig om att patienten får optimal dosleverans av inhalerat läkemedel till lungorna. **Patienten bör hålla sig till**

samma typ av andningsbehållare eftersom byte mellan olika sorters andningsbehållare kan ge upphov till olika upptag av läkemedlet i lungorna (se avsnitt 4.4).

Försök att ytterligare minska dosen till lägsta effektiva dos bör göras på nytt efter det att patienten börjat med andningsbehållare eller bytt till annan typ av andningsbehållare.

Speciella patientgrupper:

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga tillgängliga data för användning av Seretide hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Hantering:

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik (se bipacksedel och bruksanvisning). Under inhalation bör patienten helst sitta eller stå. Inhalationssprayen har utformats att användas i vertikalt läge.

Test av inhalatorn:

Innan Seretide Evohaler används för första gången är det viktigt att patienten kontrollerar att den fungerar genom att ta av skyddshuven och trycka lätt på dess båda sidor, skaka inhalatorn väl, hålla inhalatorn upprätt mellan fingrarna och tummen, med tummen på inhalatorns bas, under munstycket, och spraya i luften tills dosräknaren visar 120. Inhalatorn ska omskakas omedelbart före varje spraydos. Om inhalatorn inte har använts på en vecka eller mer, ska patienten ta av skyddshuven, skaka inhalatorn och spraya två gånger i luften. Varje gång inhalatorn aktiveras, räknar dosräknaren ner 1 steg.

Bruksanvisning:

1. Patienten ska ta av skyddshuven genom att samtidigt trycka lätt på dess båda sidor.
2. Patienten ska kontrollera inhalatorns insida och utsida inklusive munstycket för att se att inte några lösa föremål finns där.
3. Patienten ska skaka inhalatorn väl för att bli försäkrad om att eventuella lösa föremål avlägsnas och att inhalatorns innehåll blandas väl.
4. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt mellan fingrarna och tummen, med tummen på inhalatorns bas, under munstycket.
5. Patienten ska andas ut så djupt som känns bekvämt, och sedan sätta munstycket i munnen mellan tänderna och sluta läpparna ordentligt om det. Patienten ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos genom att bestämt trycka ned på toppen av inhalatorn samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.
7. Inhalatorn tas bort från munnen och fingret från toppen av inhalatorn, medan patienten håller andan. Patienten ska fortsätta hålla andan så länge som det känns bekvämt.
8. För att ta ytterligare en dos, ska patienten hålla inhalatorn upprätt och vänta ungefär en halv minut innan stegen från punkt 3-7 upprepas.
9. Patienten ska alltid sätta tillbaka skyddshuven direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

VIKTIGT

Att patienten inte skyndar igenom punkterna 5, 6 och 7.

Att patienten börjar andas in så sakta och lugnt som möjligt innan sprayen trycks av.

Att patienten kontrollerar tekniken framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av inhalatorn eller ut genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 3.

Patienten bör skölja ur munnen med vatten och spotta ut, och/eller borsta tänderna efter varje dos av läkemedel, i syfte att minimera risken för orofaryngeal candidiasis och heshet.

Att patienten bör se till att ha en ny inhalationsspray till hands när dosräknaren visar 020. Dosräknaren slutar att fungera när den visar 000 och alla doser har använts. Ersätt med en ny inhalator när dosräknaren visar 000.

Att patienten inte försöker ändra numren i dosräknaren eller ta av dosräknaren från metallbehållaren. Dosräknaren som är fäst på metallbehållaren kan inte återställas.

Rengöring (finns också detaljerat i bipacksedeln):

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan.

1. Tag av skyddshuven.
2. Tag inte bort metallbehållaren från plastinhalatorn.
3. Torka av in- och utsidan av munstycket och plastinhalatorn med en torr duk eller servett.
4. Skyddshuven ska alltid sättas tillbaka direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Behandling med Seretide ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Seretide. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Seretide.

Ökat behov av ”vid behovs” läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrast astmakontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

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

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

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

Som med övriga inhaleda kortikosteroider skall Seretide ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

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

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

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande dilatorer och bör behandlas omedelbart. Seretide-behandlingen skall då omedelbart avbrytas. Patienten skall bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

De farmakologiska biverkningarna av β_2 -agonist behandling som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrisk population nedan för information om de systemiska effekterna av inhaleda kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astma uppnås.**

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemiska kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Eftersom den systemiska absorptionen av salmeterol och flutikasonpropionat huvudsakligen sker via lungorna, kan användning av andningsbehållare öka upptaget i lungorna. Detta kan möjligen leda till ökad risk för systemeffekter.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer

kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroid-behandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

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

I en studie som pågick under tre år fann man en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (särskilt pneumoni och bronkit) hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som fick salmeterol och flutikasonpropionat som kombinationsbehandling administrerat med Diskus jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling hade äldre patienter, patienter med ett lägre BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) och patienter med mycket svår sjukdom ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ av beräknat normalvärde). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni och andra nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på dessa infektioner och exacerbationer ofta sammanfaller. Om en patient med svår KOL haft pneumoni bör behandlande läkare göra en ny bedömning av behandlingen med Seretide. Säkerheten och effekten med Seretide Evohaler har inte fastställts hos patienter med KOL därför är Seretide Evohaler inte indicerat för behandling av patienter med KOL.

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sidoeffekter av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbingar

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

Pediatrisk population

Barn och ungdomar <16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrisk andningsspecialist.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

β -adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β -blockerare skall undvikas till patienter med astma såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 agonist behandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra β -adrenerga medel kan ha en potentiell additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nytta överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potent CYP3A- hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen med 150% efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potent CYP3A-hämmare så som itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare så som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nytta uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potent CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i c_{max} och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Klinisk signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalvtiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sidoeffekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potent CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i c_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till Seretide. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β -2-adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

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

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

Amning

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

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos digivande råttor.

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Seretide efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni	Vanliga ^{1,3}
	Bronkit	Vanliga ^{1,3}
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Kutana överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)	Sällsynta
	Andningssymtom (dyspné)	Mindre vanliga
	Andningssymtom (bronkospasm)	Sällsynta
	Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga ³
	Förhöjda blodglukosnivåer	Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga ¹
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta ⁴
	Dimsyn	Ingen känd frekvens ⁴
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	Sällsynta
	Förmaksflimmer	Mindre vanliga
	Kärlkramp	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit	Mycket vanliga ^{2,3}
	Halsirritation	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Sinuit	Vanliga ^{1,3}
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1,3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Traumatiska frakturer	Vanliga ^{1,3}
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

1. Rapporteras som frekvens vanliga i placebogrupperna
2. Rapporteras som frekvens mycket vanliga i placebogruppen
3. Rapporteras under 3 år i en KOL-studie
4. Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av β_2 -agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Seretide Evohaler ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

Hos vissa patienter, på grund av flutikasonpropionatkomponenten, kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och sällsynt i esofagus förekomma. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att Seretide använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Seretide Evohaler.

Pediatriska populationen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med Seretide saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar
ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Seretide innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer.

Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan:

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β -2-adrenoreceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β -2-agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symtom och astmaexacerbationer med färre biverkningar än vad som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Seretide i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med Seretide mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills 'total kontroll' ** åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes.

GOAL visade att fler patienter som behandlades med Seretide uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

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

De totala studieresultaten visar:

Antal patienter (i procent) som uppnådde *Väl-kontrollerad (WC) och **Total-kontrollerad (TC) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78%	50%	70%	40%
Lågdos ICS (≤500 mikrogram BDP eller liknande/dag)	75%	44%	60%	28%
Medeldos ICS (>500-1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62%	29%	47%	16%
Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71%	41%	59%	28%

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande β -2-agoniste, BDP (beklometasondipropionat), FP (flutikasonpropionat)

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

**Fullt-kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion $\geq 80\%$ av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF), inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

Resultaten från denna studie tyder på att Seretide 50/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symptomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppstudie, med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser Seretide 2 gånger dagligen (dubbel dos) under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av Seretide i alla styrkor, i upp till 14 dagar, ger en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [$<1\%$]; muskelkramp 6 [3 %] mot 1 [$<1\%$], och en liknande incidens av inhalerade kortikosteroidrelaterade biverkningar (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger om dagen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av Seretide-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

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

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

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien), och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persistent astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhaled kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhaled kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhaled kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhaled kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrast astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

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

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Sammansatta effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % CI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

^a Om resulterande övre 95-procentigt CI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

^b Om resulterande övre 95-procentigt CI-estimat för den relativa risken understeg 2,675 förelåg non-inferiority.

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrisk population:

I studien SAM101667 med 158 barn i åldrarna 6 till 16 år med symtomatisk astma, var kombinationen av salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som att den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symtomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en randomiserad studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 428], jämfördes salmeterol/flutikasonpropionat DISKUS (50/100 mikrogram, en inhalation per dag) med salmeterol/flutikasonpropionat EVOHALER (25/50 mikrogram, två inhalationer per dag) under en 12-veckorsperiod. Den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen i genomsnittlig PEF på

morgonen under veckorna 1-12 var för DISKUS-gruppen 37,7 l/min och för Evohaler-gruppen 38,6 l/min. För bägge behandlingsgrupperna sågs också förbättringar för "vid behovs" och symptomfria dagar och nätter.

En dubbelblind multicenterstudie som varade i 8 veckor utfördes för att undersöka säkerhet och effekt för salmeterol/flutikasonpropionat i dosinhalator (25/50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) jämfört med enbart flutikasonpropionat (50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) hos japanska barn (6 månader till 4 år gamla) med infantil bronkialastma. Patienterna randomiserades att antingen få salmeterol/flutikasonpropionat eller enbart flutikasonpropionat och 99 % (148/150) respektive 95 % (142/150) slutförde perioden av den dubbelblinda studien.

Säkerheten med långtidsbehandling med salmeterol/flutikasonpropionat i dosinhalator (25/50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) utvärderades under en 16 veckor lång, öppen, förlängningsperiod. Förlängningsperioden slutfördes av 93 % (268/288) av patienterna. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet som var genomsnittlig förändring från baslinjen av total symptom score för astma (dubbelblind period). Inget statistiskt signifikant bättre resultat för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med flutikasonpropionat påvisades (95 % CI [-2,47; 0,54], $p=0,206$). Det fanns inga uppenbara skillnader i säkerhetsprofilen mellan salmeterol/flutikasonpropionat och enbart flutikasonpropionat (8 veckors dubbelblind period). Inte heller upptäcktes några säkerhetssignaler vid administrering av salmeterol/flutikasonpropionat under den 16 veckor långa öppna förlängningsperioden. Tillgänglig data för effekt och säkerhet är dock inte tillräcklig för att fastställa risk/nytta balansen för salmeterol/flutikasonpropionat hos barn under 4 års ålder.

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Samtidig inhalation av salmeterol och flutikasonpropionat medför likartad farmakokinetik som när substanserna inhaleras var för sig. Ur farmakokinetisk synvinkel kan därför substanserna bedömas var för sig:

Salmeterol:

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat:

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5 till 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

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

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

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4 enzymer till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen huvudsakligen som metaboliter. Större delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrat läkemedel.

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterol och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

Reproduktionsstudier i djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterol. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

Den freonfria drivgasen norfluran har visat sig vara utan toxisk effekt när ett flertal djurslag exponerades dagligen under tvåårsperioder för mycket höga koncentrationer i förångad form, som vida översteg de koncentrationer som patienter kan komma att utsättas för.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Drivmedel: Norfluran (HFA 134a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Innehållet i metallbehållaren är under tryck. Utsätt den inte för temperaturer högre än 50 °C och förvara den i skydd från direkt solljus. Får inte punkteras, stickas hål i eller brännas även om behållaren tillsynes är tom.

Som med de flesta inhalationssprayer finns det en risk att funktion och effekt försämras, när inhalationssprayen är kall.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suspensionen förvaras under tryck i en 8 ml stor metallbehållare, som är lackerad på insidan och försluten med en doseringsventil. Metallbehållaren är placerad i en lila plastinhalator med spraymunstycke försett med en skyddshuva. Metallbehållaren är försedd med en dosräknare, som visar hur många doser som finns kvar. Antal doser visas i dosfönstret på den bakre delen av plastinhalatorn. Metallbehållaren innehåller 120 doser.

Seretide Evohaler inhalationsspray är förpackad i kartong i följande förpackningsstorlekar

1 x 120 doser

2 x 120 doser

3 x 120 doser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Seretide Evohaler mite 25 mikrogram/50 mikrogram/dos: 19165

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-04-04/2010-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-09