

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serkep 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
Serkep 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (venttiilistä vapautunut) sisältää:

25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 125 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 110 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 220 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,73 mg alkoholia (etanolia) per inhalaatioannos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio.

Säiliössä oleva suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista.

Säiliö on sovitettuna valkoiseen muoviseen annostelijaan, jossa on sumutinaukko ja vaaleanvioletti suojakorkki.

Säiliö on sovitettuna valkoiseen muoviseen annostelijaan, jossa on sumutinaukko ja viininpunainen suojakorkki.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Serkep on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon silloin, kun lääkitys yhdistelmävalmisteella (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja glukokortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloituilla glukokortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla

tai

- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan käytettäessä samaan aikaan sekä inhaloitua glukokortikosteroidia että pitkävaikutteista β_2 -agonistia.

4.2 Annostus ja antotapa

Serkep on tarkoitettu vain vähintään 18-vuotiaille aikuisille.

Serkep-valmistetta ei ole tarkoitettu 12-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille eikä 13–17-vuotiaille nuorille.

Annostus

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Huom: Serkep-valmisteesta on saatavana vain kahta vahvuutta; Muista markkinoilla olevista näitä kahta vaikuttavaa ainetta sisältävistä yhdistelmävalmisteista poiketen Serkep-valmisteesta ei ole saatavana vahvuutta, joka sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.** Jos inhaloitavan glukokortikosteroidin annosta on pienennettävä alle 125 mikrogrammaan, on siirryttävä käyttämään toista salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa glukokortikosteroidia.

Jos muun yhdistelmävalmisteen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa glukokortikosteroidia. Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista β_2 -agonistia pikemmin kuin inhaloitavaa glukokortikosteroidia yksinään, voidaan yhdistelmävalmisteen pienintä vahvuutta ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Serkep-valmistetta ei pidä käyttää lievää astmaa sairastaville potilaille. Serkep-valmistetta voidaan harkita potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma, mutta vain, jos pienemmän annoksen glukokortikosteroidia sisältävä valmiste ei riitä oireiden hallintaan.

Potilaille tulee antaa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopiva annos β_2 -agonistia ja/tai glukokortikosteroidia.

Suosittelut annokset

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

- Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 125 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

tai

- Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lyhyttä hoitokokeilua salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävällä yhdistelmävalmisteella voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmavirtauksen pienentymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on kaksi inhalaatiota (25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa. **Huom: Serkep-valmisteesta ei ole saatavana vahvuutta, joka sisältäisi näitä vaikuttavia aineita pienimpänä markkinoilla olevana vahvuutena. Siksi aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma, ylläpito-hoidon alkuvaiheessa on määrättävä muuta salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa glukokortikosteroidia.** Astman oireiden saaminen hallintaan saattaa edellyttää inhaloitavan glukokortikosteroidin annoksen suurentamista. Kun oireet on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja inhaloitavaan glukokortikosteroidin annosta pienentää pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät hyvin hallinnassa. Voidaan harkita lääkityksen vähentämistä pelkkään inhaloitavaan glukokortikosteroidiin yhdistelmävalmisteen pienemmän vahvuuden sijasta. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty aloitushoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava glukokortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Serkep-valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. On suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava glukokortikosteroidiannos ennen kuin mitään yhdistelmävalmistetta käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Pediatriset potilaat

Serkep-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten ja 13–17-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Serkep-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joilla on tai joilla todennäköisesti voi olla vaikeuksia koordinoita sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa, suositellaan AeroChamber Plus[®]-tilajatkkeen käyttöä Serkep-annossumuttimen kanssa. **Serkep-annossumuttimen kanssa saa käyttää vain AeroChamber Plus[®]-tilajatketta. Serkep-annossumuttimen kanssa ei saa käyttää muita tilajatkkeita, eikä tilajatketta saa vaihtaa toiseen malliin.**

Potilaita tulee opastaa inhalaatiosumutteen ja tilajatkkeen oikeassa käytössä, ja käyttötapa tulee tarkistaa sen varmistamiseksi, että hengitettävää lääkettä menee keuhkoihin optimaalisesti. **Potilaiden tulee käyttää suositeltua tilajatketyyppejä. Vaihtaminen tilajatkkeesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).**

Annos on aina titrattava matalimmaksi tehokkaaksi annoksesi, kun aiemmin muuta valmistetta ja tilajatketta käyttäneet potilaat siirtyvät käyttämään Serkep-valmistetta joko AeroChamber Plus[®]-tilajatkkeen kanssa tai ilman sitä.

Erityisryhmät:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

Antotapa

Inhalaatioon.

Annossumuttimen käyttöohje

Potilaita on neuvottava käyttämään annossumutinta oikein (ks. pakkausseloste).

Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten istua tai seistä.

Annossumutin on suunniteltu käytettäväksi pystysuorassa asennossa.

Annossumuttimen testaaminen:

Ennen kuin potilas käyttää annossumutinta ensimmäisen kerran, hänen täytyy varmistaa, että se toimii oikein. Suokappale irrotetaan puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta ja annossumuttimesta pidetään kiinni peukalolla ja etusormella niin, että peukalo on suokappaleen alapuolella. Annossumutinta ravistetaan kunnolla, suokappale suunnataan itsestä pois päin ja ilmaan vapautetaan annos painamalla säiliötä napakasti. Vaiheet toistetaan vähintään kolme kertaa, kunnes annoslaskimessa näkyy lukema 120. Annossumutinta on ravistettava aina ennen kuin sumuteannos vapautetaan.

Jos annossumutin on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin tai jos annossumutin on hyvin kylmä (alle 0 °C), suokappaleen suojuus irrotetaan, annossumutinta ravistetaan kunnolla ja kaksi annosta vapautetaan ilmaan.

Joka kerta kun annossumutin aktivoidaan, annoslaskimen lukema pienenee yhdellä.

Annossumuttimen käyttö

1. Poista suokappaleen suojuus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Tarkista, että annossumuttimen sisä- tai ulkopuolella tai suokappaleessa ei ole irrallisia roskia.
3. Ravista annossumutinta kunnolla. Näin varmistat, että mahdolliset roskat irtoavat ja että annossumuttimen sisältö sekoittuu tasaisesti.
4. Pidä annossumutinta pystysuorassa peukalon ja etusormen välissä siten, että peukalo on suokappaleen alapuolella.
5. Hengitä ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Vie sen jälkeen suokappale suuhun hampaiden väliin ja sulje huulet kunnolla sen ympärille. Älä pure suokappaletta.
6. Aloita hidas, syvä sisäänhengitys. Paina sisäänhengityksen alussa metallisäiliötä napakasti, jolloin lääkeannos vapautuu, ja jatka syvää sisäänhengitystä.
7. Pidätä hengitystä, ota annossumutin pois suusta ja irrota sormi metallisäiliön päältä. Pidätä hengitystä edelleen niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
8. Pidä annossumutin pystyssä ja odota noin puoli minuuttia, ennen kuin otat toisen inhalaation. Toista vaiheet 3–7.
9. Aseta suokappaleen suojuus heti paikalleen oikeassa asennossa. Paina se kiinni niin, että se asettuu paikalleen. Tähän ei tarvitse käyttää voimaa; suojuksen pitäisi naksahda paikalleen.

TÄRKEÄÄ

Käy läpi kohtien 5, 6 ja 7 toimenpiteet kaikessa rauhassa. On tärkeää, että aloitat mahdollisimman hitaan sisäänhengityksen juuri ennen annossumuttimen käyttöä. Voit harjoitella inhalaatiotekniikkaa peilin edessä. Jos annossumuttimen päältä tai suupielistä tulee "sumua", aloita uudelleen kohdasta 3.

Potilaiden tulisi huuhtoa suu vedellä ja sylkeä vesi pois ja/tai harjata hampaat jokaisen lääkeannoksen jälkeen. Tämä minimoi suun ja nielun kandidiaasin (sammaksen) ja äänen käheytymisen riskiä.

On hyvä hankkia uusi annossumutin, kun laskimessa on lukema 20. Laskin pysähtyy asennossa 0, jolloin kaikki sumuteannokset on käytetty. Annossumutin on vaihdettava uuteen, kun laskimen lukema on 0.

Laskimen numeroita ei pidä yrittää muuttaa eikä laskinta pidä irrottaa metallisäiliöstä. Laskin on kiinnitetty pysyvästi metallisäiliöön eikä sen lukemaa voi asettaa uudelleen.

Puhdistaminen (yksityiskohtaiset ohjeet myös pakkausselosteessa):

Annossumutin pitää puhdistaa vähintään kerran viikossa.

1. Irrota suukappaleen suojuus.
2. Älä irrota metallisäiliötä muovisesta annostelijasta.
3. Pyyhi suukappaleen sisä- ja ulkopuoli ja muovinen annostelija kuivalla kangas- tai paperiliinalla.
4. Aseta suukappaleen suojuus takaisin paikalleen oikeassa asennossa. Tähän ei tarvitse käyttää voimaa; suojuksen pitäisi naksahduttaa paikalleen.

ÄLÄ PESE MITÄÄN ANNOSSUMUTTIMEN OSIA VEDELLÄ TAI PANE NIITÄ VETEEN.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuuttien astmaoireiden hoitoon. Siksi potilaalla tulisi olla käytettävissään nopea- ja lyhytvaikutteinen bronkodilaattori ja potilasta tulisi kehottaa pitämään tätä inhalaattoria aina mukanaan akuuttien astmakohtausten lievitystä varten.

Potilaille ei pidä aloittaa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälääkitystä pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

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

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

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen ja potilaan hoito on kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin pitää harkita glukokortikosteroidiannoksen lisäämistä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. On käytettävä pienintä salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän

yhdistelmävalmisteen annosta (jolloin voidaan joutua vaihtamaan toiseen salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävään yhdistelmävalmisteseen, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa glukokortikosteroidia) (ks. kohta 4.2).

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmähoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa.

Muiden glukokortikosteroidia sisältävien inhalaatiovalmisteiden tavoin erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta potilaille, joilla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi tai sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää, ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeutisia annoksia. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epäsäännöllinen lyöntirytmä, ja potilaille joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

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

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulisi hoitaa välittömästi. Tällöin Serkep-valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Kaikki inhaloidut glukokortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä glukokortikosteroideja. Mahdollisia glukokortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevasta alaotsikosta ”*Pediatriiset potilaat*” tietoa inhaloitavien glukokortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua glukokortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla päästään tehokkaaseen astman hallintaan.**

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla glukokortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaiskuoren lamaan ja akuuttiin lisämunuaiskuoren kriisiin. Hyvin harvinaisina tapauksina on esiintynyt

lisämunuaiskuoren lamaa ja akuuttia lisämunuaiskuoren kriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio tai nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla anoreksia, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen glukokortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Koska salmeterolin ja flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkojen kautta, tilajatkkeen käyttö inhalaatiosumutteen kanssa voi lisätä keuhkoihin tulevan lääkkeen määrää. On huomattava, että tämä voi lisätä systeemisten haittavaikutusten määrää. Kerta-annoksen farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonipropionaatille saattaa jopa kaksinkertaistua käytettäessä salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta AeroChamber Plus[®] -tilajatkkeen kanssa verrattuna Volumatic[®] -tilajatkkeen käyttöön.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin vaikutusten pitäisi vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta oraalista steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneestä lisämunuaiskuoren toimintareservistä aiheutuva riski säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Myös potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia glukokortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista glukokortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

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

3-vuotisessa keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavia potilaita koskeneessa tutkimuksessa raportoitiin, että alempia hengitystietulehduksia (erityisesti keuhkokuumetta ja bronkiittia) oli enemmän potilailla, jotka saivat salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta Diskuksella[®]/Accuhalerilla[®] annettuna, kuin potilailla, jotka saivat plaseboa (ks. kohta 4.8). 3-vuotisessa COPD-tutkimuksessa suurin riski saada keuhkokuume oli iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joiden painoindeksi oli pieni (< 25 kg/m²), ja potilailla, joiden tauti oli hyvin vaikea (FEV₁ < 30 % viitearvosta), riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat. Hoitavien lääkkeiden tulee pitää mielessä keuhkokuumeen ja muiden alempien hengitystieinfektioiden mahdollisuus, koska näiden infektioiden oireet ovat usein samanlaisia kuin COPD:n pahenemisen oireet. Jos potilaalla, jolla on vaikea COPD, on ollut keuhkokuume, Serkep-hoito on uudelleenarvioitava. Serkep-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu COPD-potilailla, ja siksi Serkep-valmistetta ei ole tarkoitettu COPD-potilaiden hoitoon.

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Serkep-valmisteen kanssa lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) esiintyvyyttä. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti ≥ 1000 mikrogrammaa vuorokaudessa) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmaantua varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, akuutti Addisonin kriisi ja lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle tulisi harkita lähetettä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Pitkääikaista inhaloitua glukokortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Hengitettävän glukokortikosteroidin annos tulisi pienentää pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pidetään tehokkaasti hallinnassa. Huom: Serkep-valmisteesta on saatavana vain kahta vahvuutta; Siitä ei ole saatavana vahvuutta, joka sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia ja jota määrättäisiin lapsille. Serkep-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten tai 13–17-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole valmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Serkep-valmisteen käyttöä ei toistaiseksi suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja aikuisille (ks. kohta 4.2).**

Serkep sisältää etanolia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,73 mg alkoholia (etanolia) per inhalaatio, joka vastaa 12 mg/ml.

Lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulisi välttää hoidettaessa potilaita, joilla on astma, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä. β_2 -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astmakohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

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

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasaalilla flutikasonipropionaatilla tehdyssä tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloidulta flutikasonipropionaatilta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden odotetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten glukokortikosteroidien haittavaikutusriski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itrakonatsolin, kobisistaattia

sisältävien valmisteiden ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien kuten erytromysiinin yhteiskäytön odotetaan myös lisäävän systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin mahdollinen suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

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

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

Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 raskautta) ei osoita salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla olevan sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Serkep-valmistetta tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koitua hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia tulee käyttää pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, joka tarvitaan riittävään astmaoireiden hallintaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit ihmisillä rintamaitoon.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että salmeteroli ja flutikasonipropionaatti ja niiden metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Riskiä imettäville vastasyntyneille/pienille lapsille ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Serkep-hoito, sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Serkep-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutusten ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Plaseboryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	suun ja nielun kandidiaasi	yleinen
	keuhkokuume	yleinen ^{1,3}
	keuhkoputkitulehdus	yleinen ^{1,3}
	ruokatorven kandidiaasi	harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti:	
	ihon yliherkkyysoireet	melko harvinainen
	angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	harvinainen
	hengitysoireet (dyspnea)	melko harvinainen
	hengitysoireet (bronkospasmi)	harvinainen
	anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät	harvinainen ⁴

	piirteet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia hyperglykemia	yleinen ³ melko harvinainen ⁴
Psyykkiset häiriöt	ahdistus unihäiriöt käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla) masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	melko harvinainen melko harvinainen harvinainen tuntematon
Hermosto	päänsärky vapina	hyvin yleinen ¹ melko harvinainen
Silmät	kaihi glaukooma näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	melko harvinainen harvinainen ⁴ tuntematon
Sydän	sydämen tykyttely takykardia rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys) eteisvärinä angina pectoris	melko harvinainen melko harvinainen harvinainen melko harvinainen melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nasofaryngiitti kurkun ärsytys äänen käheys/dysfonia sinuiitti paradoksinen bronkospasmi	hyvin yleinen ^{2,3} yleinen yleinen yleinen ^{1,3} harvinainen ⁴
Iho ja ihonalainen kudos	kontuusio	yleinen ^{1,3}
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristelu tapaturmaiset murtumat	yleinen yleinen ^{1,3}

	nivelsärky	yleinen
	lihassärky	yleinen

¹ raportoitu yleisesti plasebolla hoidetussa ryhmässä

² raportoitu plasebolla hoidetussa ryhmässä hyvin yleisesti

³ raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa

⁴ ks. kohta 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämen tykyttelyä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulisi hoitaa välittömästi. Tällöin Serkep-valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

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

Pediatriset potilaat

Mahdollisia glukokortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapset saattavat myös kokea ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käytöksen muutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta on annettu erikseen.

Salmeteroli

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

Flutikasonipropionaatti

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

Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä glukokortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla glukokortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa (ks. kohta 4.4).

Flutikasonipropionaatin sekä akuuteissa että kroonisissa yliannostustapauksissa Serkep-hoitoa tulisi vielä jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeaineiden kanssa, lukuun ottamatta antikolinergejä, ATC-koodi: R03AK06

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Serkep sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Kummankin lääkkeen vaikutusmekanismit on kuvattu alla.

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) β_2 -adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exosite).

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävä, pidemmän keuhkoputkien laajenemisen, kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien suositusannokset.

Flutikasonipropionaatti:

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suositusannokset saavat keuhkoissa aikaan anti-inflammatorisen glukokortikoidivaikutuksen, jolloin astman oireet ja pahenemisvaiheet lievittyvät vähemmällä haittavaikutuksilla kuin käytettäessä systeemisesti annettavia glukokortikosteroideja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä suoritettut kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan glukokortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Tutkimukseen osallistui 3416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin ***täysin*

hallintaan tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa glukokortikosteroidia saaneista potilaista. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä glukokortikosteroidiannoksella.

*Astman *hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä kuin pelkällä inhaloitavalla glukokortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa glukokortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa glukokortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmete roli/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
Pieni annos inhaloitavaa kortikoste roidia (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikoste roidia (> 500–1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotas on tulosten yhte enveto	71 %	41 %	59 %	28 %

*Hyvässä hallinnassa oleva astma; oirepistemäärä on ollut suurempi kuin 1 enintään 2 päivän ajan (oirepistemäärä 1 on määritelty seuraavasti: oireita esiintyi lyhytkestoisesti kerran päivässä), lyhytvaikutteisen beeta-agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

**Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

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

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

Astma

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial SMART)

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) oli 28 viikkoa kestänyt USA:ssa tehty tutkimus, jossa arvioitiin salmeterolin turvallisuutta tavanomaisen astmalääkityksen lisänä lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimukseen osallistui aikuisia ja nuoria potilaita. Vaikka päätetapahtumassa, joka oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien lukumäärän yhdistelmä, ei ollut merkitseviä eroja, tutkimus osoitti astmaan liittyvien kuolemien lisääntyneen merkitsevästi salmeterolia saaneilla potilailla (13176:n salmeterolilääkitystä saaneen potilaan ryhmässä oli 13 kuolemantapausta, kun taas 13179:n lumelääkettä saaneen potilaan ryhmässä kuolemantapauksia oli 3). Tutkimusta ei oltu suunniteltu arvioimaan inhaloitujen kortikosteroidien samanaikaisen käytön vaikutusta ja vain 47% koehenkilöistä ilmoitti lähtötilanteessa käyttävänsä inhaloitavaa kortikosteroidia.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuus ja teho pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna astman hoidossa

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

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. Molemmissa tutkimuksissa saavutettiin tavoite (non-inferiority) turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman osalta (ks. alla oleva taulukko).

Vakavat astmaan liittyvät tapahtumat 26 viikon AUSTRI- ja VESTRI-tutkimuksissa

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-FP (n = 5 834)	Pelkkä FP (n = 5 845)	Salmeteroli-FP (n = 3 107)	Pelkkä FP (n = 3 101)
Yhdistetty päätetapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin / flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 % CI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Endotrakeaalinen intubaatio	0	2	0	0

^a Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,0, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

^b Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,675, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

Toissijaisen tehon päätetapahtuman osalta salmeteroli-flutikasonipropionaatin ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen kuluvan ajan lyheneminen suhteessa flutikasonipropionaattiin havaittiin molemmissa tutkimuksissa. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-FP (n = 5 834)	Pelkkä FP (n = 5 845)	Salmeteroli-FP (n = 3 107)	Pelkkä FP (n = 3 101)
Tutkittavat, joiden astma paheni	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin / flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 %:n CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pediatriset potilaat

SAM101667-tutkimuksessa, johon osallistui 158 oireista astmaa sairastavaa 6–16-vuotiasta lasta, salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä todettiin yhtä tehokkaaksi oireiden hallinnan ja keuhkotoiminnan suhteen kuin flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistaminen. Tätä tutkimusta ei ollut suunniteltu tutkimaan astman pahenemisvaiheiden vaikutuksia.

Yhdessä tutkimuksessa satunnaistettiin 4–11-vuotiaita lapsia (n = 428), jotka saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää Diskus[®]-inhalaattorilla (50/100 mikrogrammaa, yksi inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) verrattuna salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää annosinhalaattorilla (25/50 mikrogrammaa, kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) 12 viikon hoitajakson ajan. Aamuisin mitatun keskimääräisen uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF) muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo) viikoilla 1–12 oli 37,7 l/min Diskus[®]-ryhmässä ja 38,6 l/min annosinhalaattoriryhmässä. Molemmissa hoitoryhmissä todettiin paranemista myös kohtauslääkkeen käytön sekä oireettomien päivien ja öiden suhteen.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin turvallisuutta ja tehoa, kun annosinhalaattorilla annettua salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (25/50 mikrogrammaa, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) verrattiin pelkkään flutikasonipropionaattiin (50 mikrogrammaa, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) japanilaisilla pediatriisilla potilailla (6 kuukauden ikäisistä 4-vuotiaisiin), jotka sairastivat lasten keuhkoastmaa. 99 % (148/150) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmähoidolle ja 95 % (142/150) pelkälle flutikasonipropionaattihoidolle satunnaistetuista potilaista suorittivat loppuun tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson. Annosinhalaattorilla annetun salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän (25/50 mikrogrammaa, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) pitkäaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin 16 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkohoitovaiheessa. 93 % prosenttia (268/288) potilaista suoritti loppuun jatkovaiheen. Tutkimuksessa ei saavutettu sen ensisijaista tehon päätetapahtumaa, joka oli astman oireiden kokonaispistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (kaksoissokkoutettu jakso). Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ei osoitettu olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna (95 %:n luottamusväli [-2,47; 0,54], p = 0,206). Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuusprofiilien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja (8 viikon kaksoissokkoutettu jakso); salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän käytössä ei myöskään tunnistettu uusia turvallisuussignaaleja 16 viikkoa kestäneen avoimen jatkohoitajakson aikana. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot eivät kuitenkaan riitä osoittamaan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän hyöty-riskisuhdetta alle 4-vuotiailla lapsilla.

Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskiä ryhmässä, joka oli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunut pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille ja/tai inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle verrattuna muihin inhaloitaviin kortikosteroideihin, jotka eivät sisältäneet flutikasonipropionaattia. Tässä tutkimuksessa ei käytetty lumelääkevertailua.

Astmakohortissa, jossa oli mukana 5362 ensimmäisellä raskauskolmanneksella inhaloitavalle kortikosteroidille altistunutta raskautta, todettiin 131 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa. 1612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnynnäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnynnäiselle epämuodostumalle oli keskivaikkea astmaa sairastavilla naisilla 1,1 (95 % luottamusväli: 0,5-2,3) ja huomattavaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,2 (95 % luottamusväli: 0,7-2,0), kun flutikasonipropionaatille altistuneita verrattiin muille inhaloitaville kortikosteroideille (ei sisältänyt flutikasonipropionaattia) altistuneisiin. Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden, ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien absoluuttinen riski kaikissa astman vaikeusasteissa vaihteli välillä 2,0–

2,9 sataa flutikasonipropionaatille altistunutta raskautta kohti, mikä on verrattavissa yleislääketieteen tutkimustietokannan (General Practice Research Database) tutkimustuloksiin, jotka oli saatu 15840 raskaudesta, joissa ei käytetty astmahoitoja (2,8 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin yhdessä inhaloituna, kummankin komponentin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin annettaessa lääkkeitä erikseen. Sen vuoksi kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa on tarkasteltu erikseen.

Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Plasman lääkepitoisuudella ei sen vuoksi ole merkitystä hoitovaikutuksen ennakkoinnissa. Salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen pieniä pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

Flutikasonipropionaatti

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % inhalaattorista riippuen. Astmapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja suuren ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi niellyn flutikasonin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Flutikasonipropionaatille on ominaista suuri plasmapuhdistuma (1150 ml/min) ja jakautumistilavuus (noin 300 l) ja noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymien avulla inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytynyt ulosteesta.

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

Pediatriset potilaat

21 vuorokautta kestäneen salmeteroli-flutikasonipropionaatti 25/50 mikrog -annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkkeen kanssa tai ilman) tai salmeteroli-flutikasonipropionaatti Diskus[®] 50/100 mikrog (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) -hoidon vaikutusta arvioitiin 31:llä 4–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli lievä astma. Systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli samanlainen salmeteroli-flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) ja salmeteroli-flutikasonipropionaatti Diskuksella[®] (138 pg/h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), mutta pienempi salmeteroli-flutikasonipropionaatti-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]). Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä salmeteroli-flutikasonipropionaatti -annossumuttimella, salmeteroli-flutikasonipropionaatti-

annossumuttimella tilajatkeen kanssa että salmeteroli-flutikasonipropionaatti Diskuksella[®] (126 pg/h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg/h/ml [95 % CI: 54, 200] ja 110 pg/h/ml [95 % CI: 55, 219]).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Lisääntymistutkimuksissa eläimille glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksinafoaatti tai flutikasonipropionaatti eivät kumpikaan osoittaneet potentiaalia geneettiseen toksisuuteen.

Useita eläinlajeja altistettiin päivittäin kahden vuoden ajan sumutepitoisuuksille, jotka ylittivät selvästi potilaiden todennäköisesti saamat suihkeannokset. Näissä kokeissa CFC:tä sisältämättömällä punneaineella norfluraanilla ei todettu olevan toksisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ponneaine:
norfluraani (HFA134a)
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Serkep 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
32 kuukautta

Serkep 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säiliössä on paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C lämpötiloille. Suojaa auringonvalolta. Ei saa puhkaista tai polttaa edes tyhjänä.

Kuten muidenkin painesäiliöihin pakattujen inhalaatiovalmisteiden, myös tämän lääkkeen teho saattaa heikentyä, kun säiliö on kylmä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Inhalaatiosumute on sisäpuolelta fluoratulla eteeni-propeeni-kopolymeerillä (FEP) päällystetyssä ja annosventtiilillä varustetussa 16 ml:n alumiinisessa painesäiliössä. Säiliö on sovitettuna valkoiseen, muoviseen annostelijaan, jossa on suukappale ja vaaleanvioletti tai viininpunainen suojakorkki. Annostelijassa on annoslaskin, joka ilmoittaa jäljellä olevien annosten määrän. Numero näkyy muovisen annostelijan takaosassa olevassa ikkunassa. Yhdessä painesäiliössä on 120 annosta.

Annossumuttimet ovat saatavana pahvikoteloissa, joissa on:

1 x 120 mitattua annosta sisältävä annossumutin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mikrog/125 mikrog/annos: 34226
25 mikrog/250 mikrog/annos: 34227

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.01.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2020

Diskus, Accuhaler ja Volumatic ovat GlaxoSmithKline-konsernin rekisteröityjä tavaramerkkejä.

AeroChamber Plus on Trudell Medical Internationalin rekisteröity tavaramerkki.