

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seretide Evohaler 25 mikrog/50 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
Seretide Evohaler 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
Seretide Evohaler 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos (venttiilistä vapautunut) sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 50, 125 tai 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 44, 110 tai 220 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

Säiliössä oleva suspensio on väriltään valkoista tai hiukan kellertävää.

Säiliö on sovitettuna violetinväriseen, muoviseen annostelijaan, jossa on sumutinaukko ja suojakorkki.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astman säännöllinen hoito silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloiduilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan käytettäessä samaan aikaan sekä inhaloitua kortikosteroidia että pitkävaikutteista β_2 -agonistia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antoreitti: Inhalaationa.

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Seretide Evohaleria on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa Seretide-annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista β_2 -agonistia, voidaan Seretide-inhalaatio 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.

Potilaille tulee antaa Seretideä, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Huom.: Seretide Evohalerin vahvuus 25 mikrogrammaa/50 mikrogrammaa/annos ei ole tarkoituksenmukainen käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopiva annos β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelava annostus:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

tai

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 Seretidellä voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille tai nuorille, 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. Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. 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 kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Seretideä ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. Seretiden vahvuus 25mikrogrammaa/50 mikrogrammaa ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmälääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Pediatriset potilaat

Yli 4-vuotiaat lapset:

Kaksi inhalaatiota (yksi inhalaatio = 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Suurin hyväksytty Seretide Evohalerilla annosteltu flutikasonipropionaattiannos lapsille on 100 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Seretiden turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1).

Alle 12-vuotiaiden lasten voi olla vaikeaa sovittaa annoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa. Potilaille, joilla on tai joilla todennäköisesti voi olla vaikeuksia koordinoita sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa, suositellaan tilajatkkeen käyttöä Seretide-annossumuttimen kanssa. Äskettäin julkaistu kliininen tutkimus osoitti, että lapsipotilailla, jotka käyttivät tilajatketta, lääkeainealtistus oli samanlainen kuin aikuisilla, jotka eivät käyttäneet tilajatketta, ja kuin lapsilla,

jotka käyttivät Diskusta, mikä vahvistaa, että tilajatke kompensoi huonon sisäänhengitystekniikan (ks. kohta 5.2).

Tilajatkeena voidaan käyttää Volumaticia tai Babyhaleria.

Potilaita tulee opastaa inhalaatiosumutteen ja tilajatkeen oikeassa käytössä ja heidän käyttötapsansa tulee tarkistaa sen varmistamiseksi, että hengitettävää lääkettä menee keuhkoihin optimaalisesti.

Potilaiden tulee käyttää jatkuvasti samaa tilajatke tyyppiä. Vaihtaminen tilajatkeesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).

Annos on aina titrattava matalimmaksi tehokkaaksi annoksesi, kun tilajatke otetaan käyttöön tai tilajatke vaihdetaan toisentyyppiseen.

Erityisryhmät:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Seretiden käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

Annossumuttimen käyttöohje

Potilaita on neuvottava käyttämään annossumutinta oikein (ks. pakkausseloste). Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten istua tai seistä. Annossumutin on suunniteltu käytettäväksi pystysuorassa asennossa.

Ennen annossumuttimen käyttöä:

Ennen kuin käytät annossumutinta ensimmäisen kerran varmista, että se toimii oikein. Irrota suukappaleen suojuus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta. Ravista annossumutinta kunnolla, pidä siitä kiinni peukalolla ja etusormella niin, että peukalo on suukappaleen alapuolella, ja vapauta niin monta annosta ilmaan, että annoslaskimessa näkyy lukema 120. Annossumutinta on ravistettava aina ennen kuin sumuteannos vapautetaan. Jos annossumutin on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin, irrota suukappaleen suojuus, ravista annossumutinta kunnolla ja vapauta kaksi annosta ilmaan. Joka kerta kun annossumutin aktivoidaan, annoslaskimen lukema pienenee yhdellä.

Annossumuttimen käyttö

1. Poista suukappaleen suojuus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Tarkista, että annossumuttimen sisä- tai ulkopuolella tai suukappaleessa 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 suukappaleen alapuolella.
5. Hengitä ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Vie sen jälkeen suukappale suuhun hampaiden väliin ja sulje huulet kunnolla sen ympärille. Älä pure suukappaletta.
6. Aloita hidas, syvä sisäänhengitys. Paina sisäänhengityksen alussa metallisäiliötä napakasti, jolloin Seretide-annos 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 suukappaleen 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 lääkannoksen jälkeen. Tämä minimoi suun ja nielun kandidiaasin (sammaksen) ja äänen käheytyksen riskiä.

On hyvä hankkia uusi annossumutin, kun laskimessa on lukema 020. Laskin pysähtyy asennossa 000, jolloin kaikki sumuteannokset on käytetty. Annossumutin on vaihdettava uuteen, kun laskimen lukema on 000.

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

ÄLÄ PANE METALLISÄILIÖTÄ VETEEN.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seretide Evohaleria 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 Seretide-lääkitystä pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Seretide-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Seretide-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 olisi kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin tulisi harkita kortikosteroidiannoksen lisäämistä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Seretide-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Pienintä Seretiden tehokasta annosta tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Seretide-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa.

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

Seretide voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeutisia annoksia. Seretideä 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 Seretide Evohalerin 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 kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien 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 kortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla päästään tehokkaaseen astman hallintaan.**

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla kortikosteroidiannoksilla 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 kortikosteroidisuojan 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.

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 kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiiivisiä toimenpiteitä.

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

3-vuotisessa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavia potilaita koskeneessa tutkimuksessa raportoitiin, että alempia hengitystietulehduksia (erityisesti keuhkokuumetta ja bronkiittia) oli enemmän potilailla, jotka saivat salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteää yhdistelmää 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 ($< 25 \text{ kg/m}^2$), ja potilailla, joiden tauti oli hyvin vaikea ($\text{FEV}_1 < 30\%$ 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, Seretide-hoito on uudelleenarvioitava. Seretide Evohalerin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu COPD-potilailla, ja siksi Seretide Evohaleria ei ole tarkoitettu COPD-potilaiden hoitoon.

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Seretide Evohalerin 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).

Näköhäiriö

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti yli 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, lisämunaiskuoren 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 lähetettävä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitua kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Hengitettävän kortikosteroidin annos tulisi pienentää pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pidetään tehokkaasti hallinnassa.**

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 -agonistihoito voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erytistä 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 CYP3A4:n välittämästä systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi CYP3A4: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 kortikosteroidien 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. Samanaikaisen käytön yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, mukaan lukien itrakonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa, ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten erytromysiinin kanssa, oletetaan myös suurentavan systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten 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

Erytromysiiniin (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 erytromysiiniin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Käytettävissä oleva suurimäärä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1 000 raskautta) ei osoita Seretidellä olevan sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Seretideä tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koituva 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 imetettävälle vastasyntyneille/pienille lapsille ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Seretide-hoito, sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Seretide Evohalerilla ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Seretide 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 kohde-elimien ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydessä käytetään luokitusta:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10000, < 1/1000$
tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutusten ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Plaseboryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Kohde-elin	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 piirteet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	harvinainen ⁴
aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia	yleinen ³
	hyperglykemia	melko harvinainen ⁴
psykkiset häiriöt	ahdistus	melko harvinainen
	unihäiriöt	melko harvinainen
	käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)	harvinainen
	masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	tuntematon
Hermosto	päänsärky	hyvin yleinen ¹
	vapina	melko harvinainen
silmät	kaihi	melko harvinainen
	glaukooma	harvinainen ⁴
	näön hämärtyminen	tuntematon ⁴
sydän	sydämen tykyttely	melko harvinainen

Kohde-elin	Haittavaikutus	Yleisyys
	takykardia	melko harvinainen
	rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)	harvinainen
	eteisvärinä	melko harvinainen
	Angina pectoris	melko harvinainen
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nasofaryngiitti	hyvin yleinen ^{2,3}
	kurkun ärsytys	yleinen
	äänen käheys/dysfonia	yleinen
	sinuiitti	yleinen ^{1,3}
	paradoksinen bronkospasmi	harvinainen ⁴
Iho ja ihonalainen kudos	kontuusio	yleinen ^{1,3}
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristelu	yleinen
	tapaturmaiset murtumat	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 Seretide Evohalerin 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 Seretide Evohalerin käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Seretide Evohaler -hoitoa keskeyttämättä.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia kortikosteroidien 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 ammattilaisia 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

Seretiden yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta on annettu erikseen.

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

Akuutti: Akuutti suositeltuja suurempien lääkemannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan väliaikaiseen suppressioniin. Häätötoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimitauksilla.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla kortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa. Ks. kohta 4.4: lisämunuaiskuoren laman riski.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa

ATC-koodi: R03AK06

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Seretide 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 kortikosteroideja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Seretidellä suoritettut kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin Seretiden turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (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 Seretideä saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista. Seretideä käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

*Astman *hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin Seretidellä kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää Seretideä saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää Seretideä saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmeteroli/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (\leq 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia ($>$ 500–1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto	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 Seretideä 50/100 mikrogrammaa/annos 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) Seretideä kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin Seretide-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 kortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien määrässä (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon vuorokaudessa. Pieni lisäys beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan Seretide-annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen 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 päätapahtumassa, joka oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien lukumäärän yhdistelmä, ei ollut merkitseviä eroja, tutkimus osoitti astmaan liittyvien kuolemien lisääntyneen merkitsevästi salmeterolia saaneilla potilailla (13 176:n salmeterolilääkitystä saaneen potilaan ryhmässä oli 13 kuolemantapausta, kun taas 13 179: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 kestävää monikeskustutkimusta. Toiseen osallistui aikuisia ja nuoria tutkittavia (AUSTRI-tutkimus) ja toiseen 4–11 vuoden ikäisiä lapsipotilaita (VESTRI-tutkimus). Molempiin tutkimuksiin osallistuvilla tutkittavilla oli keskivaikkea tai vaikea jatkuva astma ja astmaan liittyvä sairaalahoitojakso 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 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. Molemmista tutkimuksista 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-flutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (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-flutikasoni-propionaatin / flutikasoni-propionaatin 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-flutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (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-vuotiasta lasta (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.

8 viikon kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin salmeteroli-flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumutteen (25/50 mikrogrammaa, yksi tai kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ja tehoa verrattuna pelkkään flutikasonipropionaattiin (50 mikrogrammaa, yksi tai kaksi inhalaatiota kahdesti päivässä) lapsuusiän astmaa sairastavilla japanilaisilla lapsilla (6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä). 99 % (148/150) salmeteroli-flutikasonipropionaattihoidolle ja 95 % (142/150) pelkälle flutikasonipropionaattihoidolle satunnaistetuista potilaista suorittivat loppuun tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson. Salmeteroli-flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumutteen (25/50 mikrogrammaa, yksi tai kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin 16-viikon avoimessa jatkotutkimuksessa. 93 % (268/288) potilaista suoritti loppuun jatkotutkimuksen. Tutkimuksen ensisijaisessa tehon päätetapahtumassa, astmaoireiden kokonaispistemäärän keskiarvoisessa muutoksessa lähtötasosta (kaksoissokkoutettu jakso), ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää paremmuutta salmeteroli-flutikasonipropionaatin hyväksi verrattuna pelkkään flutikasonipropionaattiin (95 % CI: [-2,47-0,54], p = 0,206). Turvallisuusprofiilissa ei ollut ilmeisiä eroja salmeteroli-flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin välillä (8 viikon kaksoissokkoutettu jakso). Myöskään uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu annettaessa salmeteroli-flutikasonipropionaattia 16 viikon avoimessa jatkotutkimuksessa. Salmeteroli-flutikasonipropionaatin tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot eivät kuitenkaan riitä osoittamaan salmeteroli-flutikasonipropionaatin 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 synnyinäisten 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 5 362 ensimmäisellä raskauskolmanneksella inhaloitavalle kortikosteroidille altistunutta raskautta, todettiin 131 merkittävää synnyinäistä epämuodostumaa. 1 612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnyinäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnyinäiselle epämuodostumalle oli keskivaikeaa 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 synnyinäisten 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 15 840 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 ennakoinnissa. 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 löytenyt 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 Seretide 25/50 mikrog -annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkeen kanssa tai ilman) tai Seretide 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 Seretide-annossumuttimella tilajatkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) ja Seretide Diskuksella (138 pg/h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), mutta pienempi Seretide-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]). Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä Seretide-annossumuttimella, Seretide-annossumuttimella tilajatkeen kanssa, että Seretide 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. Salmeteroliksi-nafoaatti 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 ponneaineella norfluraanilla ei todettu olevan toksisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ponneaine: norfluraani (HFA134a)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säiliössä on paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille, suojattava suoralta auringonvalolta. Älä puhkaise tai polta säiliötä, vaikka se vaikuttaisi olevan tyhjä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Inhalaatiosumute on sisäpuolelta lakatussa annosventtiilillä varustetussa 8 ml:n alumiinisessa painesäiliössä. Säiliö on sovitettuna violetinvärisen, muoviseen annostelijaan, jossa on suukappale ja suojakorkki. Säiliössä on annoslaskin, joka ilmoittaa jäljellä olevien annosten määrän. Numero näkyy muovisen annostelijan takaosassa olevassa aukossa. Yhdessä painesäiliössä on 120 annosta.

Pakkauskoot:

1 x 120 annosta

2 x 120 annosta

3 x 120 annosta

10 x 120 annosta - ainoastaan sairaala- ja apteekkikäyttöön

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
PL 24
02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Seretide Evohaler 25/50 mikrog/annos: 16181
Seretide Evohaler 25/125 mikrog/annos: 16182
Seretide Evohaler 25/250 mikrog/annos: 16183

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.1.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.2022