

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seretide Diskus 50 mikrog/100 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

Seretide Diskus 50 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

Seretide Diskus 50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 47 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 92, 231 tai 460 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Vastaava annosteltu annos on 50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 100, 250 tai 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annos sisältää enintään 12,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Kiekonmuotoinen muovinen laite, jonka sisällä on folionauha. Folionauhassa on 28 tai 60 yksittäisannosta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

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

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloituilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla
- tai
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan sekä inhaloituilla kortikosteroideilla että pitkävaikutteisilla β_2 -agonisteilla.

Huom.: Seretide Diskuksen vahvuus 50 mikrogrammaa/100 mikrogrammaa/annos ei ole tarkoituksenmukainen käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsivien potilaiden oireenmukainen hoito (Seretide), joiden FEV₁ on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataatiokoetta) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antoreitti: Inhalaationa.

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Seretide Diskusta 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.

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

Suosittelava annostus:

Astma

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

tai

yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

tai

yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Jos yhdistelmälääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.

Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista β_2 -agonistia, voidaan Seretide-inhalaatiot 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.

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 ilmapirtauksen pienentymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä). Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 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

aloitushoitoon. Seretiden vahvuus 50 mikrog/100 mikrog/annos 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:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa

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

Seretiden käytöstä alle 4-vuotiaille lapsille ei ole tietoja.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Aikuiset:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erityisryhmät

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

Diskuksen käyttö:

Annostelija avataan ja saatetaan käyttövalmiiksi työntämällä annostelijan sivussa olevaa annosvipua. Suukappale pannaan suuhun ja huulet suljetaan sen ympärille. Jauhe inhaloidaan ja annostelija suljetaan käytön jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin vaikeutuminen

Seretide Diskusta 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 bronkodilataattorien) käytön lisääntyminen tai heikentynyt vaste kohtauslääkkeelle on merkki taudin vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta. Tällöin lääkärin tulisi arvioida potilaan tila.

Äkillinen ja etenevä 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).

Keuhkohtaumatautipotilaiden pahenemisvaiheiden hoitoon käytetään tyypillisesti systeemisiä kortikosteroideja. Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pahenevat Seretide-hoidon aikana.

Astmapotilaiden Seretide-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa. Keuhkohtaumapotilailla hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireellinen dekompenzaatio ja lopettaminen on tehtävä 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.

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

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

Hyperglykemia

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

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 Diskuksen 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.

Apuaineet

Seretide sisältää laktoosimonohydraattia enintään 12,5 mg/annos. Tämä määrä ei tavallisesti aiheuta ongelmia henkilöille, joilla on laktoosi-intoleranssi. Apuaine laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

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 ”Pediatriset 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 inhaloituilla 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 ja 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 kortikosteroidisuojaan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

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. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat myös olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaiskuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärinkonsultaatio 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 kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat. Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärin on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Yhteisvaikutukset potentiaalisten CYP3A4 estäjien kanssa

Systemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Seretide Diskuksen 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

Systemisten 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, 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 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

β_2 -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta-salpaajien käyttöä tulisi välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä. β_2 -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astma-kohtauksen 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 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 oletetaan 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

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

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 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 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 ihmisen rintamaitoon.

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

Riskiä imetettäville 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 Diskuksella ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Seretide sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, saattaa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia esiintyä 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 | ≥ 1/10 |
| yleinen | ≥ 1/100, < 1/10 |
| melko harvinainen | ≥ 1/1000, < 1/100 |
| harvinainen | ≥ 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 (COPD-potilailla) | yleinen ^{1,3,5} |
| | keuhkoputkitulehdus | yleinen ^{1,3} |
| | ruokatorven kandidiaasi | harvinainen |
| immuunijärjestelmä | yliherkkyysreaktiot, jotka ilmenevät seuraavasti: | |
| | ihon yliherkkyysreaktiot | melko harvinainen |
| | angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus) | harvinainen |
| | hengitysoireet (dyspnea) | melko harvinainen |

| Kohde-elin | Haittavaikutus | Yleisyys |
|--|--|--------------------------------|
| | hengitysoireet (bronkospasmi) | harvinainen |
| | anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki | harvinainen |
| umpieritys | Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunaishuoren 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 |
| | 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 |

| Kohde-elin | Haittavaikutus | Yleisyys |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| Iho ja ihonalainen kudος | 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
5 ks. kohta 5.1

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 Diskuksen 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 käheytteen, että suun ja nielun kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä ja/tai hampaiden harjaamisesta Seretide Diskuksen käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Seretide Diskus -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 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

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

Salmeterolin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Seretide-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen β -agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokalemia 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 suppressioon. Häätätoimet 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 ($>$ 500–1000 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 heräämisistä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia häiritseviä vaikutuksia
**Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisistä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia häiritseviä vaikutuksia

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

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli 318 potilasta iältään \geq 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 β -agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan Seretide-annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen suurentamista.

Seretidellä suoritettut kliiniset keuhkohtaumatauditutkimukset

TORCH oli COPD-potilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa selvitettiin Seretide Diskuksen 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeteroli Diskuksen 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatti (FP) Diskuksen 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai plasebon vaikutusta kaikista syistä aiheutuviin kuolemiin. COPD-potilaat, joilla alkutilanteen FEV₁ ennen bronkodilataatiokoetta oli $<$ 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutetulle lääkitykselle. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista COPD-lääkitystä paitsi hengitettäviä kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden elossaolo vuoden 3 kohdalla arvioitiin, riippumatta siitä olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla vertailussa Seretide vs. plasebo.

| | plasebo N = 1524 | salmeteroli 50 N = 1521 | FP 500 N = 1534 | Seretide 50/500 N = 1533 |
|---|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| kaikista syistä aiheutuneet kuolemat vuoden 3 päätyttyä | | | | |
| kuolemien lukumäärä (%) | 231 (15,2 %) | 205 (13,5 %) | 246 (16,0 %) | 193 (12,6 %) |
| riskisuhde vs. plasebo (luottamusväli) p-arvo | -- | 0,879 (0,73–1,06) 0,180 | 1,060 (0,89–1,27) 0,525 | 0,825 (0,68–1,00) 0,052 ¹ |
| riskisuhde Seretide 50/500 vs. komponentit (luottamusväli) p-arvo | -- | 0,932 (0,77–1,13) 0,481 | 0,774 (0,64–0,93) 0,007 | -- |

1. P-arvo ei merkitsevä, tarkistettuna kahdessa välianalyysissä tupakointitatuksen mukaan (log rank analyysi)

Seretideä saaneiden potilaiden elossaolossa nähtiin positiivinen suuntaus verrattuna plaseboon tutkimuksen kolmen vuoden aikana. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$).

Niiden potilaiden osuus, jotka kuolivat kolmen vuoden kuluessa COPD:hen liittyvistä syistä, oli 6,0 % plaseboryhmässä, 6,1 % salmeteroliryhmässä, 6,9 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 4,7 % Seretide-ryhmässä.

Seretide-ryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, FP-ryhmässä tai plaseboryhmässä (keskiarvo Seretide-ryhmässä 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, FP-ryhmässä 0,93 ja plaseboryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 %:lla (95 % CI: 19–31 %; $p < 0,001$) verrattuna plaseboon, 12 % vähenemistä verrattuna salmeteroliin (95 % CI: 5–

19 %, $p = 0,002$) ja 9 % verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % CI: 1–16 %; $p = 0,024$). Salmeteroli vähensi merkittävästi pahenemisvaiheiden määriä 15 %:lla (95 % CI: 7–22 %; $p < 0,001$) verrattuna plaseboon, ja FP vastaavasti 18 %:lla (95 % CI: 11–24 %; $p < 0,001$).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu, mitattuna "St George's Respiratory Questionnaire (SRGQ)"-kyselyn avulla, parani kaikilla aktiivista ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna plaseboon. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli Seretidellä $-3,1$ yksikköä plaseboon verrattuna (95 % CI: $-4,1 - -2,1$; $p < 0,001$). Salmeteroliin verrattuna se oli $-2,2$ yksikköä ($p < 0,001$) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna $-1,2$ yksikköä ($p = 0,017$). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkittävänä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittavaikutuksena kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % plaseboryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % Seretide-ryhmässä (Seretiden ja plasebon välinen riskisuhde: 1,64, 95 % CI: 1,33–2,01; $p < 0,001$) Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijaisesti keuhkokuumeesta johtuvien kuolemien määrä oli 7 plasebo-, 9 salmeteroli-, 13 FP- ja 8 Seretide-ryhmässä. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkittävää eroa (5,1 % plasebo-, 5,1 % salmeteroli-, 5,4 FP- ja 6,3 % Seretide-ryhmässä; riskisuhde Seretide vs. plasebo oli 1,22, 95 % CI: 0,87–1,72, $p = 0,248$).

Plasebokontrolloiduissa yli 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että Seretiden 50/500 mikrogramman säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta ja oireita lievittävän lääkityksen käyttöä.

Tutkimukset SCO40043 ja SCO100250 olivat satunnaistettuja, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmä-, toistotutkimuksia potilaille, joilla oli COPD ja joiden FEV₁ oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut COPD:n pahenemisvaiheita. Tutkimuksissa verrattiin Seretiden, 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (tätä annosta ei ole hyväksytty Euroopan Unionissa COPD:n hoitoon), ja pelkän salmeterolin 50 mikrogramman kahdesti vuorokaudessa tehoa keskivaikeiden/vaikeiden COPD:n pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoidoksi suun kautta otettua kortikosteroidia ja/tai antibiootteja tai johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa, jotta COPD:n lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutetulle lääkeshoidolle 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmään 50/250 mikrogrammaa (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman COPD-lääkityksensä käytön, paitsi lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita. Hengitettävien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (β_2 -agonistien ja antikolinergien), ipratropiumi/salbutamolihydistelmävalmisteiden, oraalistien β_2 -agonistien ja teofylliini-valmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitojakson aikana. Suun kautta otetut kortikosteroidit ja antibiootit käytettynä erityisten hoito-ohjeiden mukaan, sallittiin COPD:n pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon. Koko tutkimusten ajan potilaat käyttivät salbutamoliamäärän tarpeen mukaan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että Seretide 50/250-hoidolla oli merkittävästi vähemmän keskivaikeita/vaikeita COPD:n pahenemisvaiheita vuodessa kuin salmeteroli-hoidolla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58 – 0,83, $p < 0,001$). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vaikeaan pahenemisvaiheeseen, oraalista kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV₁-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat Seretide 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hoidolla merkittävästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Lääkitysten haittavaikutusprofiilit olivat samanlaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) Seretide 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä verrattuna

salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaasta (7 %) Seretide 50/250 mikrogramman ryhmässä ja 25 potilaasta (3 %) salmeteroliryhmässä. Seretide 50/250 mikrogrammaa ryhmässä raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmeneminen näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus, jota on raportoitu, kun käytössä on ollut Seretide 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa TORCH-tutkimuksessa.

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 (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 kestävä 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 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 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 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-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 sairastanutta 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 12 viikon tutkimuksessa hoidettiin 4–11-vuotiaita lapsia (n = 257) joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä (50/100 mikrogrammaa) tai antamalla kahdesti vuorokaudessa sekä 50 mikrogrammaa salmeterolia että 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Molemmissa hoitoryhmissä uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) parani 14 %, oirepisteet paranivat ja salbutamolikohtauslääkkeen käyttö väheni. Nämä kaksi hoitoryhmää eivät eronneet toisistaan myöskään turvallisuusparametrien suhteen.

Yhdessä 12 viikon tutkimuksessa satunnaistettiin rinnakkaisryhmiin pitkäaikaista astmaa sairastaneita 4–11-vuotiaita lapsia (n = 203), jotka oireilivat inhaloitavassa kortikosteroidihoidossa. Tutkimuksessa tutkittiin ensisijaisesti turvallisuutta. Lapset saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/100 mikrogrammaa) tai pelkkää flutikasonipropionaattia (100 mikrogrammaa) kahdesti vuorokaudessa. Tutkimukseen osallistumisensa keskeytti astman pahenemisen vuoksi kaksi salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista ja viisi flutikasonipropionaattia saaneista. Kahdentoista viikon jälkeen yhdelläkään lapsella ei ollut poikkeuksellisen alhaista 24 tunnin kortisolin eritystä virtsaan kummassakaan hoitoryhmässä. Hoitoryhmien turvallisuusprofiilien välillä ei ollut muitakaan eroja.

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 merkittäväälle 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 synnyinäisten 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 astmahoitaja (2,8 merkittävää synnyinäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

5.2 Farmakokinetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa voidaan käsitellä 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 matalia 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. Astma- tai keuhkohtaumapotilaiden 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

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä hyödynnettiin tietoja yhdeksästä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin eri inhalaatiolaitteita (Diskus, annossumutin) ja joihin osallistui 350 astmapotilasta iältään 4–77 vuotta (potilaista 174 oli 4–11-vuotiaita). Tulosten mukaan systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli Seretide Diskus 50/100 -hoidon jälkeen suurempi kuin flutikasonipropionaatti Diskus 100:n jälkeen.

Geometrinen keskiarvo (90 % CI) salmeteroli/flutikasonipropionaatille verrattuna flutikasonipropionaatti Diskukseen lapsilla ja nuorilla / aikuisväestöllä

| Hoito (tutkimusvalmiste vs. vertailuvalmiste) | Populaatio | AUC | C_{max} |
|--|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Salmeteroli/ flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 flutikasonipropionaatti Diskus 100</i> | <i>Lapset (4–11 v)</i> | <i>1,20 [1,06–1,37]</i> | <i>1,25 [1,11–1,41]</i> |
| <i>Salmeteroli/ flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 flutikasonipropionaatti Diskus 100</i> | <i>Nuoret/Aikuiset (≥ 12 v)</i> | <i>1,52 [1,08–2,13]</i> | <i>1,52 [1,08–2,16]</i> |

21 vuorokautta kestäneen Seretide 25/50 mikrog -annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkkeen 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 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], 110 pg/h/ml [95 % CI: 55, 219]). 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]).

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Apuaine: Laktoosimonohydraatti (sisältää maitovalkuaista)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Inhalaatiojauhe on yksittäisannoksina folionauhassa, jonka alapuoli on PVC-pinnoitettu ja yläpuoli foliolaminaattia. Folionauha on kiekonmuotoisen violetinvärisen muovisen inhalaatiolaitteen sisällä.

Pakkauskoot:

1 x 28 annosta,

1 x 60 annosta,

2 x 60 annosta,

3 x 60 annosta

tai 10 x 60 annosta kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Diskusta käytettäessä inhalaatiojauhe kulkeutuu hengitysteihin sisäänhengityksen aikana.

Diskuksen annoslaskin ilmoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä.

Annostelijan tarkat käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
PL 24
02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Seretide Diskus 50/100 mikrog/annos: 13822

Seretide Diskus 50/250 mikrog/annos: 13823

Seretide Diskus 50/500 mikrog/annos: 13824

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.7.2020