

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seretide Inhaler, 25/50 mikrogrammi annuses inhalatsiooniaerosool, suspensioon.
Seretide Inhaler, 25/125 mikrogrammi annuses inhalatsiooniaerosool, suspensioon.
Seretide Inhaler, 25/250 mikrogrammi annuses inhalatsiooniaerosool, suspensioon.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhalaatorist vabanev annus sisaldab:
25 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 50, 125 või 250 mikrogrammi flutikasoonpropionaati. See vastab huulikust väljuvale annusele 21 mikrogrammi salmeterooli ja 44, 110 või 220 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

INN. *Salmeterolum, fluticasonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon.

Mahutis on valge või tuhmvalge suspensioon.

Mahuti on paigaldatud punakaslillasse plastmasskorpusesse, millel on pihustusava ja kattedekork.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma regulaarne ravi pikatoimelise β_2 -adrenomimeetikumi ja inhaleeritava glükokortikosteroidi kombinatsioonpreparaadiga on sobiv kui:

- inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritav lühitoimeline β_2 -adrenomimeetikum ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle
- või
- on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -adrenomimeetikumiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Manustamisviis: inhalatsioon.

Patsientidele tuleb selgitada, et parima terapeutilise toime saavutamiseks tuleb ravimit manustada regulaarselt, seda ka sümptomite puudumisel.

Arst peab regulaarselt hindama patsiendi seisundit, et tagada optimaalsete raviannuste kasutamine. Annust tohib muuta ainult arsti ettekirjutusel. **Annus tuleb tiitrida väikseima efektiivse annuseni, mis tagab veel kontrolli sümptomite üle. Kui kaks korda ööpäevas manustatud kombinatsioonpreparaadi väikseim tugevus tagab püsiva kontrolli haigusnähtude üle, võiks järgmisena proovida ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamist.** Teise võimalusena

võib pikatoimelist β_2 -adrenomimeetikumi vajavatel patsientidel üle minna Seretide üks kord ööpäevas manustamisele, kui arsti arvates piisab sellest kontrolli säilitamiseks. Kui patsiendil on varem esinenud rohkem öiseid sümptomeid, tuleb üks kord ööpäevas manustatav annus inhaleerida õhtul ja kui rohkem päevaseid sümptomeid, siis hommikul.

Patsientidele tuleb lähtuvalt haiguse raskusest anda sobivas koguses flutikasoonpropionaati sisaldavat Seretidet. Märkus: Seretide 25/50 mikrogrammi tugevus ei sobi täiskasvanutele ja raske astmaga lastele. Kui patsient vajab soovitatust erinevaid annuseid, tuleb määrata talle sobivad β_2 -adrenomimeetikumi ja/või glükokortikosteroidi annused.

Soovitatavad annused

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

2 inhalatsiooni 25 mikrogrammi salmeterooli ja 50 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas

või

2 inhalatsiooni 25 mikrogrammi salmeterooli ja 125 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas

või

2 inhalatsiooni 25 mikrogrammi salmeterooli ja 250 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Mõõduka püsiva astmaga täiskasvanutele või noorukitele (kellel on astma sümptomid iga päev, vajadus kasutada sümptomeid leevendavat ravimit iga päev ja mõõdukas kuni raske õhuvoolu takistus), kellel on oluline saavutada kiiresti astma kontroll, võib kaaluda Seretide lühiajalist kasutamist esmase püsiravina. Sellisel juhul on soovitatav algannus 25 mikrogrammi salmeterooli ja 50 mikrogrammi flutikasoonpropionaadi kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Pärast astma kontrolli saavutamist tuleb ravi üle vaadata ning võimalusel Seretide manustamine järk-järgult lõpetada, jätkates ravi ainult inhaleeritava glükokortikosteroidiga. Annuse vähendamise ajal tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

Patsientidel, kellel puudub üks või kaks astma raskuse ülaltoodud tunnust, ei ole esmase kombinatsioonravi eelis võrreldes ainult flutikasoonpropionaadi kasutamisega tõestatud. Inhaleeritavad glükokortikosteroidid jäävad enamiku patsientide jaoks esmavaliku ravimiks. Seretide ei ole ette nähtud kerge astma esmaseks raviks. Seretide 25/50 mikrogrammine annus ei sobi raske astmaga täiskasvanute ja laste raviks; enne ükskõik millise fikseeritud kombinatsioonpreparaadi kasutamist raske astma puhul on soovitatav kindlaks määrata inhaleeritava glükokortikosteroidi vajalik annus.

Lapsed

Üle 4-aastased lapsed

25 mikrogrammi salmeterooli ja 50 mikrogrammi flutikasoonpropionaadi kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Seretide Inhalerist manustatud flutikasoonpropionaadi maksimaalne lubatud annus lastele on 100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas.

Seretide Inhaleri ohutus ja efektiivsus alla 4-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Alla 12-aastastel lastel võib olla raskusi sissehingamise ja aerosooli pihustamise sünkroniseerimisega. Patsientidel, kellel inhalaatori käsitlemise ja samaaegse sissehingamise koordineerimine võiks valmistada või valmistab raskusi, on parema terapeutilise toime saavutamiseks soovitatav kasutada vahemahutit. Hiljuti läbiviidud kliiniline uuring näitas, et vahemahutit kasutanud lapsed said sarnase annuse kui vahemahutit mittekasutanud täiskasvanud ja Diskust kasutanud lapsed, mis kinnitab, et vahemahuti kasutamine kompenseerib halva inhalatsioonitehnika (vt lõik 5.2).

Kasutada võib kas Volumatici või AeroChamber Plusi vahemahutit (sõltuvalt kohalikest ravijuhistest). Saadaval on piiratud andmed demonstreerimaks süsteemse omastatavuse suurenemist AeroChamber Plusi vahemahuti kasutamisel võrreldes Volumatici vahemahutiga (vt lõik 4.4).

Patsientidele peab õpetama õiget inhalatsioonitehnikat ja inhalaatori ning vajadusel ka vahemahuti õiget kasutamist ja puhastamist, et tagada optimaalse annuse manustamine. **Vahemahutit kasutavad patsiendid peaksid jätkuvalt kasutama sama tüüpi vahemahutit, et ei muutuks kopsudesse jõudev ravimi annus (vt lõik 4.4).**

Juhul kui patsient vahetab vahemahutit, tuleks annus alati uuesti tiitrida väikseima efektiivse annuseni.

Patsientide erigrupid

Eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad andmed Seretide kasutamise kohta maksapuudulikkuse korral.

Kasutusjuhend

Patsientidele tuleb õpetada inhalaatori õiget kasutamist (vt pakendi infoleht).

Ravimi inhaleerimise ajal peaks patsient eelistatult istuma või seisma. Inhalaator on ette nähtud kasutamiseks püstises asendis.

Inhalaatori kontroll

Enne inhalaatori esmakordset kasutamist tuleb eemaldada huuliku kate, vajutades selle külgedele, loksutada inhalaatorit korralikult ja (hoides inhalaatorit sõrmede ja pöidla vahel nii, et põial on inhalaatori põhjal huuliku all) pihustada ravimit õhku, et kontrollida, kas inhalaator töötab. Kui inhalaatoril on annuselugeja, pihustada ravimit õhku, kuni annuselugeja näit on 120. Inhalaatorit tuleb loksutada vahetult enne iga ravimiannuse pihustamist. Kui inhalaatorit ei ole kasutatud nädal aega või kauem, tuleb eemaldada huuliku kate, loksutada inhalaatorit korralikult ja pihustada kaks ravimiannust õhku. Annuselugejaga inhalaatoril väheneb näit igakordsel kasutamisel ühe võrra.

Inhalaatori kasutamine

1. Patsiendid peavad eemaldama huuliku kate, vajutades õrnalt selle külgedele.
2. Inhalaatorit (sh huulikut) tuleb seest- ja väljastpoolt kontrollida lahtiste esemete suhtes.
3. Patsiendid peavad inhalaatorit korralikult loksutama, et tagada võimalike lahtiste esemete eemaldamine ja inhalaatori sisu ühtlane segunemine.
4. Patsiendid peavad hoidma inhalaatorit püstises asendis sõrmede ja pöidla vahel (põial on inhalaatori põhjal huuliku all).
5. Patsiendid peavad võimalikult sügavalt välja hingama ning seejärel huuliku suhu viima ja sulgema huuled selle ümber. Huulikut ei tohi hammastega kinni võtta.
6. Patsiendid peavad suu kaudu sügavalt ja ühtlaselt sisse hingama ning samal ajal kindlalt vajutama ravimiannuse manustamiseks inhalaatori põhjale.
7. Patsiendid peavad hinge kinni hoidma seni kuni on mugav ning seejärel aeglaselt välja hingama. Samal ajal peab huuliku suust eemaldama.
8. Enne teise annuse inhaleerimist tuleb hoida inhalaatorit püstises asendis, oodata pool minutit ja korrata punkte 3–7.
9. Pärast kasutamist tuleb huuliku kate kohe ja kindlalt õigesse asendisse tagasi asetada. Katte paigaldamisel ei tohi rakendada liigset jõudu.

Tähtis

Patsiendid ei tohi kiirustada punktide 5, 6 ja 7 läbimisel. Tähtis on sissehingamist alustada nii aeglaselt kui võimalik enne inhalaatori kasutamist. Esimestel kordadel võib harjutada peegli ees. Kui inhalaatori ülaosast või suunurkadest tuleb „auru”, alustada uuesti punktist 3.

Patsiendid peavad suud veega loputama ja vee välja sülitama ja/või puhastama hambaid pärast iga ravimiannuse manustamist, et vähendada suuõhne ja neelu kandidaasi ning häälekäheduse tekkeriski.

Annuseloendajaga inhalaatori korral tuleks mõelda vana inhalaatori asendamisele, kui annuseloendaja näit on 020. Kui kõik annused on inhaleeritud, näitab annusenäitaja 000. Kui annusenäitaja näitab 000, tuleb võtta kasutusele uus inhalaator.

Patsiendid ei tohi püüda muuta annuselugeja näitu ega eemaldada annuselugejat metallmahutilt. Annuselugejat ei tohi taaskäivitada ning see peab olema püsivalt kogu aeg metallmahuti külge kinnitatud.

Puhastamine (üksikasjalikud juhised on toodud ka pakendi infolehes):

Inhalaatorit tuleb puhastada vähemalt üks kord nädalas.

1. Eemaldage huuliku kate.
2. Ärge eemaldage mahutit plastmassümbrisest.
3. Pühkige kuiva lapi või pabersalvrätiga üle huuliku sise- ja välispind ning plastmassümbris.
4. Asetage õiges suunas tagasi huuliku kate. Katte paigaldamisel ei tohi rakendada liigset jõudu.

Ärge pange metallmahutit vette.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seretide ei ole ette nähtud kasutamiseks astma ägedate haigusnähtude korral, mille leevendamiseks vajab patsient kiire- ja lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit. Patsiendile tuleb selgitada, et hooravimi inhalaator peab tal kogu aeg käepärast olema.

Ravi Seretidega ei tohi alustada astma ägenemise ajal või kui esineb astmanähtude märgatav süvenemine.

Ravi ajal Seretidega võivad tekkida astmaga seotud raskekujulised kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid arsti poole, kui astmanähud ei ole pärast ravi alustamist Seretidega kontrolli all või süvenevad.

Hooravimi (lühitoimeliste bronhodilataatorite) suurenenud vajadus või hooravimi toime vähenemine ravi ajal näitab seisundi halvenemist ning patsiendi seisundit peab hindama arst.

Ootamatu ja progresseeruv astma halvenemine on potentsiaalselt eluohtlik ja sellisel juhul peab patsiendi seisundit hindama arst. Kaaluda tuleb glükokortikosteroidide annuse suurendamist.

Kui on saavutatud kontroll astmanähtude üle, võib kaaluda Seretide annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse vähendamise ajal on tähtis patsientide regulaarne jälgimine. Kasutada tuleb Seretide väikseimat toimivat annust (vt lõik 4.2).

Ravi Seretidega ei tohi lõpetada järsku, kuna esineb ägenemise oht. Ravi tuleb lõpetada arsti järelevalve all annust järk-järgult vähendades.

Nagu ka teiste inhaleeritavate glükokortikosteroidide puhul, tuleb ettevaatlik olla ravimi manustamisel aktiivse või latentse kopsutuberkuloosiga ning hingamisteede seen-, viirus- või muude infektsioonidega patsientidele. Kui see on näidustatud, tuleb koheselt alustada sobivat ravi.

Harva võivad Seretide suured terapeutilised annused põhjustada südame rütmihäireid, nt supraventrikulaarset tahhükardiat, ekstrasüstooliat ja kodade virvendust ning seerumi kaaliumisisalduse kergelt mööduvat vähenemist. Seretidet tuleb ettevaatusega manustada raskete

südame-veresoonkonna häirete või südame rütmihäirete ning suhkurtõve, türeotoksikoosi ja ravimata hüpokaleemia korral või patsientidele, kellel on eelsoodumus seerumi kaaliumisisalduse vähenemiseks.

Väga harva on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu (vt lõik 4.8) ning sellega tuleb arvestada ravimi määramisel diabeedi anamneesiga patsientidele.

Nagu ka teiste inhaleeritavate ravimite puhul, võib vahetult pärast manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm vilistava hingamise ja hingelduse süvenemisega. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile ja ravida tuleb otsekohe. Seretide Inhaleri kasutamine tuleb otsekohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel rakendada alternatiivset ravi.

Kirjeldatud on β_2 -adrenomimeetikumi farmakoloogilisi kõrvaltoimeid, nagu treemor, südamepekslemine ja peavalu, kuid need on üldiselt mööduvad ja taanduvad regulaarse ravi puhul.

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Süsteemsete toimete teke on vähem tõenäoline kui suukaudsete glükokortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom ning harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud toimed, sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (teave inhaleeritavate glükokortikosteroidide süsteemsete toimete kohta lastel ja noorukitel vt alalõik „Lapsed“ allpool). **Seetõttu on oluline patsiendi regulaarne jälgimine ning inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse tiitrimine väikseima efektiivse annuseni, mis on tagab kontrolli säilitamise astmanähtude üle.**

Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroidide suurte annustega, võib tekkida neerupealiste supressioon ja äge adrenaalkriis. Väga harvadel juhtudel on neerupealiste supressiooni ja ägedat adrenaalkriisi kirjeldatud ka flutikasoonpropionaadi 500...1000 mikrogrammist annuste puhul. Ägeda adrenaalkriisi võivad vallandada näiteks trauma, operatsioon, infektsioon või annuse kiire vähendamine. Sümptomid on tüüpiliselt ebamäärase ja võivad olla järgmised: isutus, kõhuvalu, kaalulangus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, vererõhu langus, teadvuse häired, hüpoglükeemia ja krampid. Stressiperioodidel või plaaniliste operatsioonide ajal tuleb kaaluda täiendava süsteemse glükokortikosteroidravi kasutamist.

Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi süsteemne imendumine toimub suurel määral kopsude kaudu, vahemahuti kasutamine koos inhalaatoriga suurendab ravimi kopsudesse jõudmist. Sellega võib kaasneda süsteemsete kõrvaltoimete tekke riski suurenemine. Üksikannuste farmakokineetilised andmed näitavad, et salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi süsteemne toime võib suurendada kuni kaks korda, kui kasutada Seretide Inhaleriga vahemahutit AeroChamber Plus võrrelduna Volumatic'i vahemahutiga.

Inhaleeritava flutikasoonpropionaadi kasutuselevõtmisel peaks vähenema vajadus suukaudse steroidravi järele, kuid suu kaudu glükokortikosteroidide kasutavate patsientide üleviimisel inhaleeritavale flutikasoonpropionaadile võib kaua aega püsida neerupealiste funktsiooni languse oht. Seetõttu peab nende patsientide ravimisel olema eriti ettevaatlik ja regulaarselt tuleb kontrollida adrenokortikaalset funktsiooni. Sama oht võib olla patsientidel, kes on varem vajanud suurtes annustes erakorralist glükokortikosteroidravi. Neerupealiste funktsiooni võimaliku halvenemisega tuleb arvestada ka erakorralistes või plaanilistes stressisituatsioonides ning kaaluda sobiva glükokortikosteroidravi kasutamist. Enne plaanilisi protseduure võib neerupealiste kahjustuse ulatus vajada spetsialisti konsultatsiooni.

Ritonaviiri toimel võib flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon oluliselt suurendada. Seetõttu tuleb nende samaaegsest kasutamisest hoiduda, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab süsteemsete kõrvaltoimete ohu. Süsteemsete kõrvaltoimete tekke risk suureneb ka flutikasoonpropionaadi kombineerimisel teiste tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

3-aastases platseebokontrolliga uuringus kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, kes said salmeterooli ja flutikasoonpropionaati Diskusest manustatud fikseeritud kombinatsioonpreparaadina, täheldati Seretide grupi patsientidel alumiste hingamisteede infektsioonide (eriti kopsupõletiku ja bronhiidi) suurenenud esinemissagedust (vt lõik 4.8). 3-aastases KOKi uuringus oli ravile vaatamata suurim risk kopsupõletiku tekkeks vanematel patsientidel, väiksema kehamassiindeksiga ($< 25 \text{ kg/m}^2$) ja väga raske haigusega ($\text{FEV}_1 < 30\%$ normist) patsientidel. Arstid peavad jälgima KOKiga patsiente kopsupõletiku ja teiste alumiste hingamisteede infektsioonide võimaliku tekke suhtes, kuna nende infektsioonide ja ägenemise kliinilised tunnused on sageli osaliselt kattuvad. Kui raske KOKiga patsiendil on tekkinud kopsupõletik, tuleb uuesti hinnata Seretide-ravi vajadust. KOKiga patsientidel ei ole Seretide Inhaleri ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud ning seetõttu ei ole Seretide Inhaler näidustatud KOKi raviks.

Süsteemse ketokonasooli samaaegsel kasutamisel suureneb oluliselt salmeterooli süsteemne ekspositsioon. See võib viia süsteemsete toimete esinemissageduse suurenemiseni (nt QTc intervalli pikenemine ja südamepekslemine). Seetõttu tuleb vältida samaaegset ravi ketokonasooli või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab salmeteroolravi süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud riski (vt lõik 4.5).

Nägemishäired

Süsteemsete ja paiksete kortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida nägemishäired. Kui patsiendil tekivad sümptomid, nagu ähmane nägemine või muud nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde võimalike põhjuste hindamiseks, milleks võivad olla katarakt, glaukoom või harvaesinevad haigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia, millest on teatatud pärast süsteemsete ja paiksete kortikosteroidide kasutamist.

Lapsed

Süsteemsest toimest on eriti ohustatud lapsed ja alla 16-aastased noorukid, kes saavad flutikasoonpropionaadi suuri annuseid (tüüpiliselt ≥ 1000 mikrogrammi ööpäevas), eriti pikaajalisel kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, äge adrenaalkriis ning kasvupeetus lastel ja noorukitel ning harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud toimed, sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus. Kaaluda tuleb lapse või nooruki suunamist lastepulmonoloogi konsultatsioonile.

Soovitav on kasvu regulaarne jälgimine lastel, kes saavad pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega. **Inhaleeritava glükokortikosteroidi annust tuleb vähendada väikseima efektiivse annuseni, mis on tagab kontrolli säilitamise astmanähtude üle.**

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

β -adrenoblokaatorid võivad vähendada või antagoniseerida salmeterooli toimet. Astma korral ei tohi määrata mitteselektiivseid ega selektiivseid β -adrenoblokaatoreid. Neid tohib kasutada vaid äärmisel vajadusel.

β_2 -adrenomimeetikumidega ravi tagajärjel võib tekkida potentsiaalselt raskekujuline hüpokaleemia. Eriti ettevaatlik peab olema ägeda raske astma korral, sest seda toimet võib tugevdada samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega.

Teiste β -adrenomimeetikume sisaldavate ravimite samaaegsel kasutamisel võib olla aditiivne toime.

Flutikasoonpropionaat

Inhaleerimise järgselt on tsütokroom CYP 3A4 poolt vahendatud ulatusliku maksas ja sooles toimuva esmase metabolismi ja suure süsteemse kliirensi tõttu flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas väike, seega on kliiniliselt oluliste koostoimete teke ebatõenäoline.

Tervete isikutega teostatud koostoimeuuringust intranasaalse flutikasoonpropionaadiga ilmnes, et ritonaviiri (tugevatoimeline tsütokroom CYP 3A4 inhibiitor) 100 mg 2 korda ööpäevas manustamisel

suureneb mitusada korda flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon, mille tulemusena väheneb märkimisväärselt seerumi kortisoolisisaldus. Puuduvad andmed selle koostoime kohta inhaleeritava flutikasoonpropionaadi puhul, kuid oodata on ravimi plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt suurenemist. Kirjeldatud on Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni. Selle kombinatsiooni kasutamist tuleb vältida ning kasutada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete ohu.

Väikeses tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus suurenes veidi nõrgema toimega CYP3A inhibiitori ketokonasooli toimel ühekordselt manustatud flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon 150% võrra. Selle tulemusena oli plasma kortisoolisisalduse langus suurem kui ainult flutikasoonpropionaadi manustamise järgselt. Teiste tugevatoimeliste CYP3A inhibiitorite (nt itrakonasooli ja kobitsistaati sisaldavate ravimite) ja mõõdukate CYP3A inhibiitorite (nt erütromütsiini) samaaegsel kasutamisel on samuti oodata flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni ja süsteemsete kõrvaltoimete riski suurenemist. Koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu kaalub üles kortikosteroidi süsteemsete kõrvaltoimete võimaliku suurenenud riski ning sellisel juhul tuleb patsiente jälgida kortikosteroidi süsteemsete kõrvaltoimete suhtes.

Salmeterool

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasooli (400 mg suu kaudu üks kord päevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsiooni teel kaks korda päevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 7 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni olulise (C_{max} 1,4-kordse ja AUC 15-kordse) suurenemiseni plasmas. See võib põhjustada salmeteroolravi teiste süsteemsete toimete (nt QTc intervalli pikendamise ja südamepekslemise) esinemissageduse suurenemist võrreldes ainult salmeterool- või ketokonasoolraviga (vt lõik 4.4).

Ei ole täheldatud kliiniliselt olulist toimet vererõhule, südame löögisagedusele, vere glükoosi- ega kaaliumisisaldusele. Koos ketokonasooliga manustamisel ei suurenenud salmeterooli eliminatsiooni poolväärtusaeg ega suurenenud salmeterooli kuhjumine korduval manustamisel.

Vältida tuleb samaaegset ravi ketokonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab salmeteroolravi süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud riski. Teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasooli, telitromütsiini, ritonaviiri) puhul esineb tõenäoliselt sarnane koostoimete risk.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

Erütromütsiini (500 mg suu kaudu kolm korda päevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsiooni teel kaks korda päevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 6 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni vähese, kuid statistiliselt mitteolulise suurenemiseni (keskmine suhe oli 1,4 korda C_{max} ja 1,2 korda AUC). Koosmanustamine erütromütsiiniga ei olnud seotud ühegi tõsise kõrvaltoimega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed. Kuid loomkatsetes ei ilmnenud salmeterooli või flutikasoonpropionaadi toimet fertiilsusele.

Rasedus

Rasedate kohta saadud andmed (300 kuni 1000 raseda andmed) näitavad, et salmeterool ja flutikasoonpropionaat ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele β_2 -adrenomimeetikumide ja glükokortikosteroidide manustamise järgselt (vt lõik 5.3).

Seretide kasutamine raseduse ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele.

Rasedatel naistel tuleb astma raviks kasutada flutikasoonpropionaadi minimaalset efektiivset annust, mis tagab piisava kontrolli astmanähtude üle.

Imetamine

Ei ole teada, kas salmeterool ja flutikasoonpropionaat/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Uuringud on näidanud, et salmeterool ja flutikasoonpropionaat ning nende metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima.

Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul vastsündinule/imikule. Rinnaga toitmise katkestamine või Seretide-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Seretide Inhaler ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuna Seretide sisaldab nii salmeterooli kui flutikasoonpropionaati, võivad tekkida mõlema ühendiga seotud kõrvaltoimed. Kahe ühendi samaaegsel manustamisel ei ole täheldatud täiendavate kõrvaltoimete lisandumist.

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadiga seotud kõrvaltoimed on toodud allpool. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Platseebo puhul täheldatud esinemissagedust arvesse ei võetud.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suuõõne ja neelu kandidiaas	Sage
	Pneumoonia	Sage ^{1,3}
	Bronhiit	Sage ^{1,3}
	Söögitoru kandidiaas	Harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusereaktsioonide järgmised ilmingud:	
	Naha ülitundlikkusreaktsioonid	Aeg-ajalt
	Angioödeem (põhiliselt näo- ja suu-neelupiirkonna turse)	Harv
	Respiratoorsed sümptomid (hingeldus)	Aeg-ajalt
	Respiratoorsed sümptomid (bronhospasm)	Harv
Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk	Harv	

Endokriinsüsteemi häired	Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine	Harv ⁴
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia Hüperglükeemia	Sage ³ Aeg-ajalt ⁴
Psühhiaatrilised häired	Ärevus Unehäired Käitumise muutused, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus ja ärrituvus (peamiselt lastel) Depressioon, agressiivsus (valdavalt lastel)	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu Treemor	Väga sage ¹ Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Katarakt Glaukoom Ähmane nägemine	Aeg-ajalt Harv ⁴ Teadmata ⁴
Südame häired	Palpitatsioonid Tahhükardia Südame rütmihäired (sh supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstoolia) Kodade virvendus Stenokardia	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüingiit Neelu ärritus Hääle kähedus/düsfoonia Sinusiit Paradoksaalne bronhospasm	Väga sage ^{2,3} Sage Sage Sage ^{1,3} Harv ⁴
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kontusioonid	Sage ^{1,3}
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid Traumaatilised luumurrud Artralgia Müalgia	Sage Sage ^{1,3} Sage Sage

1. Kirjeldatud sageli platseebo puhul.
2. Kirjeldatud väga sageli platseebo puhul.
3. Kirjeldatud 3 aasta jooksul kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) uuringus.
4. Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

β_2 -adrenomimeetikumi manustamisega kaasnevad kõrvaltoimed (treemor, südamepekslemine ja peavalu) on üldiselt mööduvad ja taanduvad regulaarse ravi puhul.

Nagu ka teiste inhaleeritavate ravimite puhul, võib vahetult pärast manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm vilistava hingamise ja hingelduse süvenemisega. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile ja ravida tuleb otsekohe. Seretide Inhaleri kasutamine tuleb otsekohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Flutikasoonpropionaadi sisalduse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida hääle kähisemine ning suuõõne ja neelu ning harva söögitoru kandidiaas. Nii hääle kähedust kui suuõõne ja neelu kandidiaasi juhte saab leevendada, kui vahetult pärast inhalaatori kasutamist suud veega loputada ja/või hambaid puhastada. Süмптоmatilist suuõõne ja neelu kandidiaasi võib ravida lokaalsete seentevastaste ravimitega, jätkates samal ajal ravi Seretidega.

Lapsed

Võimalikeks süsteemseteks kõrvaltoimeteks on Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste pärssimine ja kasvupeetus lastel ja noorukitel (vt lõik 4.4). Lastel võib esineda veel ärevust, unehäireid ja muutusi käitumises, sh hüperaktiivsust ja ärrituvust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed Seretide üleannustamise kohta, kuid olemasolevad andmed mõlema komponendi üleannustamise kohta on toodud allpool.

Salmeterooli üleannustamise nähud on pearinglus, süstoolse vererõhu tõus, treemor, peavalu ja tahhükardia. Kui Seretide-ravi jäetakse ära ravimi β -agonist komponendi üleannustamise tõttu, tuleb kaaluda steroidkomponendi asendust. Lisaks võib tekkida hüpokaleemia, mistõttu peab jälgima seerumi kaaliumisisaldust. Kaaluda tuleb kaaliumi manustamist.

Äge üleannustamine: lubatust suuremate flutikasoonpropionaadi annuste inhaleerimine võib põhjustada neerupealiste funktsiooni ajutist pärssumist. See ei nõua erakorraliste ravimeetmete rakendamist, kuna neerupealiste funktsioon taastub tavaliselt mõne päevaga, mida hinnatakse plasma kortisoolisisalduse järgi.

Inhaleeritava flutikasoonpropionaadi krooniline üleannustamine: jälgida tuleb neerupealiste reservi ja vajalikuks võib osutada ravi süsteemse glükokortikosteroidiga. Pärast seisundi stabiliseerumist tuleb jätkata inhaleeritava glükokortikosteroidi manustamist soovitatud annuses. Vt lõik 4.4: neerupealiste supressiooni oht.

Flutikasoonpropionaadi ägeda ja kroonilise üleannustamise puhul peab Seretide-ravi jätkama sobivas annuses, mis tagab kontrolli haigusnähtude üle.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a. antikolinergilised ained.

ATC-kood: R03AK06

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Seretide sisaldab salmeterooli ja flutikasoonpropionaati, millel on erinevad toimemehhanismid.

Kummagi ravimi vastavaid toimemehhanisme on kirjeldatud järgnevalt.

Salmeterool

Salmeterool on kestva toimega (12 tundi) selektiivne β_2 -adrenoretseptorite agonist, mis seondub retseptoritega oma pika kõrvalahelaga.

Salmeterooli poolt esile kutsutud bronhide lõõgastus püsib kauem (vähemalt 12 tundi) kui lühitoimeliste β_2 -adrenomimeetikumide tavaliste annuste kasutamisel.

Flutikasoonpropionaat

Inhaleeritav flutikasoonpropionaat avaldab terapeutilistes annustes glükokortikosteroididele iseloomulikke põletikuvastast toimet kopsudes, vähendades astma sümptomeid ja ägenemisi, omamata süsteemsele manustamisele iseloomulikke kõrvaltoimeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma kliinilised uuringud Seretidega

12-kuulises uuringus (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), kus osales 3416 püsiva astmaga täiskasvanut ja noorukit, võrreldi Seretide ja ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi (flutikasoonpropionaadi) efektiivsust ja ohutust astma ravieesmärkide saavutamisel. Annust suurendati iga 12 nädala järel kuni **täieliku kontrolli või uuritava ravimi suurima annuse saavutamiseni. GOAL uuring näitas, et kontrolli astma üle saavutas rohkem Seretidet kui ainult inhaleeritavat glükokortikosteroidi saanud patsiente ning see kontroll saavutati väiksema glükokortikosteroidi annusega.

Hea kontroll astma üle saavutati kiiremini Seretidega kui ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamisel. Ravi kestus, mille jooksul 50% uuritavatest saavutab esimese individuaalse hea kontrolliga nädala, oli Seretide puhul 16 päeva ja inhaleeritava glükokortikosteroidi puhul 37 päeva. Varem steroidravi mittedaanud astmahaigete alagrupis oli aeg individuaalse hea kontrolliga nädalani 16 päeva Seretide ja 23 päeva inhaleeritava glükokortikosteroidi puhul.

Üldised uuringu tulemused näitasid:

Patsientide protsent, kes saavutasid *hea kontrolli (HK) ja **täieliku kontrolli (TK) astma üle 12 kuu jooksul				
Uuringueelne ravi	Salmeterool/FP		FP	
	HK	TK	HK	TK
IKS ei kasutatud (ainult SABA)	78%	50%	70%	40%
Väikeses annuses IKS ($\leq 500 \mu\text{g}$ BDP või samaväärset päevas)	75%	44%	60%	28%
Keskmeses annuses IKS (> 500–$1000 \mu\text{g}$ BDP või samaväärset päevas)	62%	29%	47%	16%
Ühendatud tulemused kolme ravitasandi lõikes	71%	41%	59%	28%

*Hea kontroll: sümptomite skoor üle 1 (sümptomite skoori 1 määratletakse kui „sümptomite esinemist ühe lühikese perioodi vältel päeva jooksul“) ≤ 2 päeval, lühitoimeliste β -adrenomimeetikumide (SABA) kasutamine ≤ 2 päeval ja ≤ 4 korral nädalas, hommikul mõõdetud ekspiratoorne tippvool $\geq 80\%$ eeldatavast normist, öiste ärkamiste, ägenemiste ja kõrvaltoimete, mis vajaksid ravi muutmist, puudumine.

**Täielik kontroll: haigusnähtude puudumine, lühitoimeliste β -adrenomimeetikumide mittekasutamine, hommikul mõõdetud ekspiratoorne tippvool $\geq 80\%$ eeldatavast normist, öiste ärkamiste, ägenemiste ja kõrvaltoimete, mis vajaksid ravi muutmist, puudumine.

Uuringu tulemused näitavad, et Seretidet annuses 50/100 mikrogrammi 2 korda ööpäevas võib kasutada mõõduka püsiva astma esmaseks püsiraviks patsientidel, kellel peetakse väga oluliseks kiiret astma kontrolli saavutamist (vt lõik 4.2).

Topeltpimedas, randomiseeritud, paralleelgruppides uuringus, kus osales 318 püsiva astmaga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, hinnati Seretide ohutust ja talutavust kahe inhalatsiooni manustamisel kaks korda ööpäevas (topeltannus) kahe nädala jooksul. Uuring näitas, et Seretide iga tugevuse inhalatsioonide kahekordistamine kuni 14 päeva jooksul viis β -adrenomimeetikumiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse vähese suurenemiseni (treemor; 1 patsient [1%] vs 0, südamepekslemine; 6 [3%] vs 1 [$<1\%$], lihaskrambid; 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$]) ning inhaleeritava glükokortikosteroidiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane [nt suuõõne kandidiaas; 6 [6%] vs 16 [8%], häälekähedus; 2 [2%] vs 4 [2%]) võrreldes ühe inhalatsiooniga kaks korda ööpäevas. β -adrenomimeetikumiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse vähese suurenemisega tuleb arvestada juhul, kui kaalutakse Seretide annuse kahekordistamist täiskasvanud patsientidel, kes vajavad täiendavat lühiajalist (kuni 14 päeva) ravi inhaleeritava glükokortikosteroidiga.

Uuring SMART (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*)

SMART oli mitmekeskuseline 28-nädalane USAs läbiviidud uuring, milles hinnati tavapärasele ravile lisatud salmeterooli ohutust võrreldes platseeboga nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel. Kuigi esimeses tulemusnäitajas, mis oli respiratoorse süsteemiga seotud surmajuhtude ja eluohtlike ilmingute kombineeritud arv, ei olnud märkimisväärsed erinevusi, esines palju rohkem astmaga seotud surmasid patsientidel, kes said salmeterooli (13 surmajuhtu 13 176 patsiendist, keda raviti salmeterooliga, ja 3 surmajuhtu 13 179 patsiendist, kes said platseebot). Uuringus ei hinnatud samal ajalt manustatavate inhaleeritavate kortikosteroidide toimet ja ainult 47% patsientidest teatas algtasemel IKS-i kasutamisest.

Salmeterooli-FP ohutus ja efektiivsus võrreldes ainult FP-ga astma korral

Viidi läbi kaks mitmekeskuselist 26-nädalast uuringut, et võrrelda salmeterooli-FP ja ainult FP ohutust ja efektiivsust – ühes uuringus osalesid täiskasvanud ja noorukid (uuring AUSTRI) ja teises lapsed vanuses 4...11 aastat (uuring VESTRI). Mõlemasse uuringusse kaasatud uuritavatel oli mõõdukas kuni raske püsiv astma ning anamneesis astmaga seotud hospitaliseerimine või astma ägenemine eelneva aasta jooksul. Kummagi uuringu esmane eesmärk oli kindlaks määrata, kas LABA lisamine IKS-ravile (salmeterool-FP) on tõsiste astmaga seotud juhtumite (astmaga seotud hospitaliseerimine, endotrahheaalne intubatsioon ja surm) riski põhjal samaväärne ainult IKS (FP)-raviga. Nende uuringute teisene efektiivsuse eesmärk oli hinnata, kas IKS/LABA (salmeterool-FP) on parem ainult IKS-ravist (FP) raskete astma ägenemiste põhjal (mida määratleti kui astma halvenemist, mis vajab süsteemsete kortikosteroidide kasutamist vähemalt 3 päeval või haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonna külastust astma tõttu, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega).

Uuringutes AUSTRI ja VESTRI randomiseeriti ja raviti kokku vastavalt 11 679 ja 6208 patsienti. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas saavutati samaväärsus mõlemas uuringus (vt tabel allpool).

Tõsised astmaga seotud juhtumid 26-nädalastes uuringutes AUSTRI ja VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterool-FP (n = 5834)	Ainult FP (n = 5845)	Salmeterool-FP (n = 3107)	Ainult FP (n = 3101)
Liittulemusnäitaja (astmaga seotud hospitaliseerimine, endotrahheaalne intubatsioon või surm)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterooli-FP/FP riski suhtarv (95% CI)	1,029 (0,638...1,662) ^a		1,285 (0,726...2,272) ^b	
Surm	0	0	0	0
Astmaga seotud hospitaliseerimine	34	33	27	21
Endotrahheaalne intubatsioon	0	2	0	0

^a Kui suhtelise riski 95% usaldusvahemiku saadud ülemine väärtus oli alla 2,0, siis järeldati samaväärsust.

^b Kui suhtelise riski 95% usaldusvahemiku saadud ülemine väärtus oli alla 2,675, siis järeldati samaväärsust.

Teise efektiivsuse tulemusnäitaja puhul täheldati mõlemas uuringus esimese astma ägenemiseni kulunud aja vähenemist salmeterooli-FP puhul FP-ga võrreldes, kuid statistiline olulisus saavutati ainult uuringus AUSTRI:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterool-FP (n = 5834)	Ainult FP (n = 5845)	Salmeterool-FP (n = 3107)	Ainult FP (n = 3101)
Astma ägenemisega uuritavate arv	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterooli-FP/FP riski suhtarv (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Lapsed:

Uuringus SAM101667, kus osales 158 sümptomaatilise astmaga last vanuses 6...16 aastat, oli salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsioon võrdselt efektiivne flutikasoonpropionaadi annuse kahekordistamisega sümptomite kontrolli ja kopsufunktsiooni suhtes. See uuring ei hinnanud toimet astma ägenemistele.

Uuringus, kus osalesid lapsed vanuses 4...11 aastat [n = 428], võrreldi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi DISKUS-t (50/100 mikrogrammi, üks inhalatsioon kaks korda päevas) salmeterooli/flutikasoonpropionaadi aerosoolinhalaatoriga (25/50 mikrogrammi, kaks inhalatsiooni kaks korda päevas) 12-nädalase raviperioodi jooksul. Keskmise hommikul mõõdetud ekspiratoorse tippvoolu kohandatud keskmine muutus võrreldes ravielsega oli 1.-12. nädala jooksul 37,7 l/min DISKUS-e rühmas ja 38,6 l/min aerosoolinhalaatori rühmas. Mõlemas ravirühmas täheldati paranemist ka hooravimi vabade ja ilma sümptomiteta päevade ja ööde osas.

Mitmekeskuseline 8-nädalane topeltpime uuring viidi läbi hindamaks salmeterooli-FP aerosoolinhalaatori (25/50 mikrogrammi, 1 või 2 inhalatsiooni kaks korda päevas) ohutust ja efektiivsust võrreldes ainult FP-ga (50 mikrogrammi, 1 või 2 inhalatsiooni päevas) lapsea

bronhiaalastmaga Jaapani lastel (vanuses 6 kuud kuni 4 aastat). Vastavalt üheksakümmend üheksa protsenti (142/150) ja üheksakümmend viis protsenti (142/150) salmeterooli-FP ja ainult FP-ga ravitud randomiseeritud patsientidest osales uuringus kuni lõpuni. Salmeterooli-FP aerosoolinhalaatori (25/50 mikrogrammi, 1 või 2 inhalatsiooni kaks korda päevas) pikaajalise kasutamise ohutust hinnati 16-nädalase avatud jätkuravi perioodi jooksul. Üheksakümmend kolm protsenti patsientidest (268/288) lõpetas jätkuravi. Uuring ei saavutanud esmast efektiivsuse tulemusnäitajat, milleks oli astma sümptomite üldskoori keskmine muutus võrreldes algväärtusega (topeltpime periood). Ei demonstreeritud salmeterooli-FP statistiliselt olulist paremust võrreldes FP-ga (95% CI [-2,47; 0,54], $p=0,206$). Ei täheldatud selgelt olulisi ohutusprofiili erinevusi salmeterooli-FP ja ainult FP vahel (8-nädalane topeltpime periood); peale selle ei tuvastatud ka uusi ohutuslaseid signaale salmeterooli-FP manustamisel 16-nädalase avatud jätkuperioodi jooksul. Kuid salmeterool-FP efektiivsuse ja ohutuse andmed ei ole piisavad, et hinnata salmeterool-FP kasulikkuse ja riski suhet alla 4-aastastel lastel.

Astma ravi flutikasoonpropionaati sisaldavate ravimitega raseduse ajal

Ühendkuningriigis viidi läbi vaatluslik retrospektiivne epidemioloogiline kohordiuuring, kus kasutati elektroonilisi terviseandmeid, et hinnata suurte kaasasündinud väärarengute riski pärast raseduse esimesel trimestril aset leidnud kokkupuudet ainult inhaleeritava FP-ga ja salmeterooli-FP-ga võrreldes FP-d mittesisaldava IKS-iga. Selles uuringus ei kasutatud võrdlust platseeboga.

Astma kohordis, mis hõlmas 5362 esimesel trimestril IKS-iga kokku puutunud rasedust, tuvastati 131 diagnoositud suurt kaasasündinud väärarengut; 1612 rasedat (30%) olid saanud FP-d või salmeterooli-FP-d ning nende kohta tuvastati 42 diagnoositud suurt kaasasündinud väärarengut. Esimeseks eluaastaks diagnoositud suurte kaasasündinud väärarengute kohandatud šansisuhe oli 1,1 (95% CI: 0,5...2,3) FP-ga kokku puutunud vs. FP-d mittesisaldava IKS-iga kokku puutunud mõõduka astmaga naiste ja 1,2 (95% CI: 0,7...2,0) olulise kuni raske astmaga naiste puhul. Suurte kaasasündinud väärarengute riski erinevust ei tuvastatud ainult FP *versus* salmeterooli-FP kasutamise puhul raseduse esimesel trimestril. Suurte kaasasündinud väärarengute absoluutsed riskid astma raskuse kihtide lõikes jäid vahemikku 2,0...2,9 100 FP-ga kokku puutunud raseduse kohta, mis on võrreldav 15 840 astmaraviga mitte kokku puutunud rasedust hõlmanud uuringu tulemustega (2,8 suurt kaasasündinud väärarengut 100 raseduse kohta) GPRD (*General Practice Research Database*) andmebaasi põhjal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi koosmanustamisel inhalatsiooni teel oli kummagi nimetatud komponendi farmakokineetika samasugune nagu nende ravimite eraldi manustamisel. Seetõttu on mõlema komponendi farmakokineetikat kirjeldatud eraldi.

Salmeterool:

Salmeterool avaldab lokaalset toimet kopsukoosse ning seetõttu ei ole selle kontsentratsioon plasmas määrava tähtsusega. Salmeterooli farmakokineetika kohta on andmed puudulikud, kuna inhaleeritava terapeutilise annuse puhul on ravimi kontsentratsioon plasmas väike (ligikaudu 200 pikogrammi/ml või vähem).

Flutikasoonpropionaat:

Ravimi ühe annuse manustamisel inhalatsiooni teel on flutikasoonpropionaadi absoluutne biosaadavus tervetel inimestel 5...11%, sõltuvalt kasutatud inhalaatorist. Astmaga patsientidel on täheldatud inhaleeritava flutikasoonpropionaadi väiksemat süsteemset toimet.

Flutikasoonpropionaadi imendumine vereringesse toimub peamiselt kopsude kaudu ning on esialgu kiire, seejärel aga kestmam. Ülejäänud osa annusest võib alla neelata, kuid selle roll süsteemses toimes on minimaalne vähese vesilahustuvuse ja esmase maksapassaaži läbimise tõttu, mille tulemuseks on biosaadavus alla 1%. Plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt inhaleeritava annuse suurendamisel.

Flutikasoonpropionaati iseloomustab kõrge plasma kliirens (1150 ml/min), suur jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis (ligikaudu 300 l) ja terminaalne poolväärtusaeg umbes 8 tundi.

Seonduvus plasmavalkudega on 91%.

Flutikasoonpropionaadi eritumine süsteemsest vereringest on väga kiire. See metaboliseeritakse suures osas tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 poolt inaktiivseks karboksüülderivaadiks. Väljaheites on leitud ka teisi kindlakstegemata metaboliite.

Flutikasoonpropionaadi renaalne kliirens on ebaoluline. Alla 5% annusest eritub neerude kaudu põhiliselt metaboliitidena. Põhiosa annusest eritub roojaga metaboliitidena ja muutumatul kujul.

Lapsed

31-1, 4...11-aastaselt kerge astmaga lapsel hinnati Seretide Inhaleri 25/50 mikrogrammi (2 inhalatsiooni kaks korda päevas manustatult koos vahemahutiga või ilma) või Seretide Diskus 50/100 mikrogrammi (1 inhalatsioon kaks korda päevas) 21-päevase ravi toimet. Flutikasooni süsteemne ekspositsioon oli Seretide Inhaleri (107pg h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) kasutamisel koos vahemahutiga ja Seretide Diskuse (138pg h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]) kasutamisel sarnane, kuid Seretide Inhaleri kasutamisel ilma vahemahutita väiksem (24 pg h/ml [95% CI: 9,6, 60,2]). Salmeterooli süsteemne ekspositsioon oli ilma vahemahutita Seretide Inhaleri, vahemahutiga Seretide Inhaleri ja Seretide Diskuse kasutamise korral sarnane (vastavalt 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 Prekliinilised ohutusandmed

Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi eraldi manustamise loomkatsetest saadud tulemustest omavad tähtsust inimesele vaid nende farmakoloogilise toime tugevnemisega seotud efektid.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on glükokortikosteroidide manustamine loomadele põhjustanud väärarengute teket (suulaelõhe, skeleti väärarengud). Ent soovitud annuste kasutamisel ei ole nendel loomkatsete tulemustel tähtsust inimesele. Loomkatsetest salmeterooliga on ilmnunud embrüotoksiline toime vaid väga suurte annuste kasutamisel. Koosmanustamise järgselt suurenes rottidel nabavädi väärarengute ja kuklaluu mittetäieliku luustumise esinemissagedus annuste kasutamisel, mis on seotud teadaolevate glükokortikosteroididest tingitud arenguhäiretega. Salmeteroolksinafoadi ega flutikasoonpropionaadi puhul ei ole genotoksilist toimet täheldatud.

Kloorfluorsüsinikku (CFC) mittesisaldaval propellendil norfluraanil ei ole toksilist toimet ka väga suurte kontsentratsioonide puhul. See on leidnud tõestust norfluraani igapäevasel manustamisel paljudele loomaliikidele 2 aasta jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propellent: norfluraan (HFA 134a).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mahutis on survestatud vedelik. Vältida kokkupuudet temperatuuriga üle 50 °C, kaitsta otsese päikesevalguse eest. Mahutit ei tohi läbi torgata ega põletada, isegi kui see on tühi.

Nagu teiste inhaleeritavate rõhumahutis olevate ravimite puhul, võib ravimi toime väheneda, kui mahuti on külm.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suspensioon on mõõteklapiga seest lakitud 8 ml alumiiniumsulamist rõhumahutis. Mahuti on punakaslillas plastmassist korpuses, mis on varustatud pihustiga huuliku ja kattekorgiga. Annuselugejaga inhalaatoril on plastmassist inhalaatori tagaküljel olevas aknas näha number, mitu ravimiannust on alles. Inhalaatoris on 120 annust.

Preparaat on pakendatud pappkarpi, milles on:

1 x 120 annust inhalaatoris.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

SERETIDE INHALER, 25 µg+50 µg: 406403
SERETIDE INHALER, 25 µg+125 µg: 406203
SERETIDE INHALER, 25 µg+250 µg: 406303

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7.02.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 5.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2020