

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seretide Diskus 100, 50/100 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber
Seretide Diskus 250, 50/250 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber
Seretide Diskus 500, 50/500 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühe inhalatsiooniga huulikust vabanev annus sisaldab:

47 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 92, 231 või 460 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

Mõõdetud annusele vastab 50 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 100, 250 või 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

INN. *Salmeterolum, fluticasonum*

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Üks pihustatud annus sisaldab kuni 12,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhalatsioonipulber.

Valatud plastmasskorpuses on fooliumriba 28 või 60 korrapäraselt paigutatud blistriga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Bronhiaalastma regulaarne ravi pikatoimelise beeta2-agonisti ja inhaleeritava glükokortikosteroidi kombinatsioonpreparaadiga on sobiv, kui:

- inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritav lühitoimeline beeta2-adrenomimeetikum ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle
- või
- on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-agonistiga.

Märkus: Seretide Diskus 50/100 mikrogrammi tugevus ei sobi raske astmaga täiskasvanutele ja lastele.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (FEV₁ <60% normist enne bronhodilataatori manustamist) ja korduvate ägenemiste anamneesiga patsientide sümptomaatiline ravi, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata bronhodilataatori regulaarsele kasutamisele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Manustamisviis: inhalatsioon.

Patsientidele tuleb selgitada, et parima terapeutilise toime saavutamiseks tuleb Seretide Diskus't 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, võib järgmisena proovida ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamist.** Teise võimalusena võib pikatoimelist beeta2-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 öhtul ja kui rohkem päevaseid sümptomeid, siis hommikul.

Patsientidele tuleb lähtuvalt haiguse raskusest anda sobivas koguses flutikasoonpropionaati sisaldavat Seretide't. Kui patsient vajab soovitatust erinevaid annuseid, tuleb määrata talle sobivad beeta2-adrenomimeetikumi ja/või glükokortikosteroidi annused.

Soovitatavad annused:

Astma

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid:

- 1 inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 100 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas
- või
- 1 inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 250 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas
- või
- 1 inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 500 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 50 mikrogrammi salmeterooli ja 100 mikrogrammi flutikasoonpropionaadi üks inhalatsioon 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 50/100 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

4-aastased ja vanemad lapsed:

- 1 inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 100 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Seretide Diskus'est manustatud flutikasoonpropionaadi maksimaalne lubatud annus lastele on 100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas.

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta alla 4-aastastel lastel.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Täiskasvanud:

1 inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Patsientide erigrupid

Eakatel ja neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad andmed Seretide Diskus'e kasutamise kohta maksakahjustuse korral.

Diskus'e kasutamine

Inhalaator avatakse ja see laetakse hoova vinnastamisega. Seejärel pannakse huulik suhu ja huuled suletakse selle ümber. Pärast annuse sissehingamist võib inhalaatori uuesti sulgeda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Haiguse süvenemine

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

Seretide-ravi ei tohi alustada astma ägenemise ajal või kui esineb astmanähtude märgatav süvenemine.

Seretide-ravi ajal võivad tekkida astmaga seotud rasked kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid arsti poole, kui astmanähud ei ole pärast Seretide-ravi alustamist 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 järk-järgulist vähendamist. Annuse vähendamise ajal on tähtis patsientide regulaarne jälgimine. Kasutada tuleb Seretide väikseimat toimivat annust (vt lõik 4.2).

KOK-i ägenemiste korral on tüüpiliselt näidustatud ravi süsteemsete glükokortikosteroididega, seetõttu tuleb patsiente juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui sümptomid Seretide kasutamise ajal halvenevad.

Astma ravi Seretide'ga ei tohi lõpetada järsku, kuna esineb ägenemise oht. Annust tuleb järk-järgult vähendada arsti järelevalve all. KOK-iga patsientidel võib ravi lõpetamisega samuti kaasnedes sümptomaatiline dekompensatsioon ja vajalik on arstlik järelevalve.

Nagu ka teiste inhaleeritavate glükokortikosteroidide korral, 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.

Kardiovaskulaarsed toimed

Harva võivad Seretide suured terapeutilised annused põhjustada südame rütmihäireid, nt supraventrikulaarset tahhükardiat, ekstrasüstooliat ja kodade virvendust ning seerumi kaaliumisisalduse kergelt mööduvat vähenemist. Seretide't tuleb ettevaatusega manustada raske südame-veresoonkonna haiguse või südame rütmihäirete ning suhkurtõve, türeotoksikoosi ja ravimata hüpokaleemia korral või patsientidele, kellel on eelsoodumus seerumi kaaliumisisalduse vähenemiseks.

Hüperglükeemia

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

Paradoksaalne bronhospasm

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 Diskus'e kasutamine tuleb otsekohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel rakendada alternatiivset ravi.

Kirjeldatud on beeta2-agonistide farmakoloogilisi kõrvaltoimeid, nagu treemor, südamepekslemine ja peavalu, kuid need on üldiselt mööduvad ja taanduvad regulaarse ravi puhul.

Abiained

Seretide sisaldab ühes annuses kuni 12,5 milligrammi laktoosmonohüdraati. Selline annus ei tekita laktoosi talumatuse korral tavaliselt probleeme. Abiaine laktoos sisaldab väikestes kogustes piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Glükokortikosteroidide süsteemsed toimed

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, luutiheduse 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 glükokortikoidi annuse tiitrimine madalaima efektiivse annuseni.**

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 ebamäärased ja võivad olla järgmised: isutus, kõhuvalu, kehakaalu langus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, vererõhu langus, teadvuse häired, hüpoglükeemia ja krampid. Stressiperioodidel või plaaniliste operatsioonide ajal tuleb kaaluda täiendava süsteemse glükokortikosteroidravi kasutamist.

Inhaleeritava flutikasoonpropionaadi kasutuselevõtmisel peaks vähenema vajadus suukaudse glükokortikosteroidravi 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 langusega tuleb arvestada ka erakorralistes või plaanilistes stress-situatsioonides ning kaaluda sobiva glükokortikosteroidravi kasutamist. Enne plaanilisi protseduure võib neerupealiste kahjustuse ulatus vajada spetsialisti konsultatsiooni.

Ritonaviiri toimel võib flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon oluliselt suurenda. 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).

Pneumoonia KOK-iga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOK-iga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad tõendid inhaleeritavate kortikosteroidpreparaatide klassisiseste erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega.

KOK-iga patsientide pneumoonia riskifaktorite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Koostoimed tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Süsteemse ketokonasooli samaaegsel kasutamisel suureneb oluliselt salmeterooli süsteemne ekspositsioon. See võib viia süsteemsete toimete esinemissageduse suurenemiseni (nt QTc intervalli pikenedamine 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

Eriti ohustatud võivad olla lapsed ja alla 16-aastased noorukid, kes saavad flutikasoonpropionaadi suuri annuseid (tüüpiliselt ≥ 1000 mikrogrammi ööpäevas). Tekkida võivad süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon, 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 madalaima efektiivse annuseni, mis on tagab kontrolli säilitamise astmanähtude üle.**

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Beetaadrenoblokaatorid võivad vähendada või antagoniseerida salmeterooli toimet. Nii mitteselektiivseid kui ka selektiivseid beetaadrenoblokaatoreid tuleks vältida ja kasutada vaid äärmisel vajadusel. Ravi beeta-2-agonistidega võib põhjustada potentsiaalselt rasket hüpokaleemia. Eriti ettevaatlik peab olema ägeda raske astma korral, sest seda toimet võib tugevdada samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega.

Teiste beetaadrenomimeetikume 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 tavatingimustes 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 flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt suurenemist. Kirjeldatud on Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni. Selle kombinatsiooni kasutamist tuleb vältida ning kasutada seda vaid juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete ohu.

Väikeses tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus suurenes veidi nõrgema toimega CYP3A inhibiitori ketokonasooli toimel flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon pärast ühekordset inhalatsiooni 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 ööpäevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsiooni teel kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 7 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni olulise suurenemiseni plasmas (C_{max} 1,4 korda ja AUC 15 korda). 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 itrakonasool, telitromütsiin, ritonaviir) puhul esineb tõenäoliselt sarnane koostoimete risk.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

Erütromütsiini (500 mg suu kaudu kolm korda ööpäevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsiooni teel kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 6 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni vähese, kuid statistiliselt mitteolulise suurenemiseni (C_{max} 1,4 korda ja AUC 1,2 korda). 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

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et Seretide'ga seoses ei esine väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele beeta 2-adrenomimeetikumide ja glükokortikosteroidide manustamise järgselt (vt lõik 5.3).

Seretide kasutamine raseduse ja imetamise 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 Diskus 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 ja 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 (KOK-iga patsientidel)	Sage ^{1,3,5}
	Bronhiit	Sage ^{1,3}
	Söögitoru kandidiaas	Harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonide järgmised ilmingud:	
	Naha ülitundlikkusreaktsioonid	Aeg-ajalt
	Angioödeem (põhiliselt näo- ja suu-neelu piirkonna turse)	Harv
	Respiratoorsed sümptomid (hingeldus)	Aeg-ajalt
	Respiratoorsed sümptomid (bronhospasm)	Harv
	Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk	Harv
Endokriinsüsteemi	Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased	Harv ⁴

häired	sümptomid, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Sage ³
	Hüperglükeemia	Aeg-ajalt ⁴
Psühhiaatrilised häired	Ärevus	Aeg-ajalt
	Unehäired	Aeg-ajalt
	Käitumise muutused, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus ja ärrituvus (peamiselt lastel)	Harv
	Depressioon, agressiivsus (valdavalt lastel)	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage ¹
	Treemor	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Katarakt	Aeg-ajalt
	Glaukoom	Harv ⁴
	Ähmane nägemine	Teadmata ⁴
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
	Tahhükardia	Aeg-ajalt
	Südame rütmihäired (sh supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstoolia)	Harv
	Kodade virvendus	Aeg-ajalt
	Stenokardia	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüingit	Väga sage ^{2,3}
	Neelu ärritus	Sage
	Hääle kähedus/düsfoonia	Sage
	Sinusiit	Sage ^{1,3}
	Paradoksaalne bronhospasm	Harv ⁴
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Kontusioonid	Sage ^{1,3}
Lihaskoe ja sidekoekahjustused	Lihaskrambid	Sage
	Traumaatilised luumurrud	Sage ^{1,3}
	Artralgia	Sage
	Müalgia	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.
5. Vt lõik 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Beeta2-agonisti manustamisega kaasnevad farmakoloogilised kõrvaltoimed (nt 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 Diskus[®] e 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. Sümptomaatilist suuõõne ja neelu kandidiaasi võib ravida lokaalsete seenevastaste ravimitega, jätkates samal ajal ravi Seretide Diskus[®] ega.

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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.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 preparaadis sisalduva beetaagonisti üleannustamise tõttu, tuleb kaaluda sobiva hormoonasendusravi rakendamist. 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 korduv 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 beeta2-adrenoretseptorite agonist, mis seondub retseptoritega oma pika kõrvalahelaga.

Salmeterooli poolt esile kutsutud bronhide lõõgastus püsib kauem (vähemalt 12 tundi), kui lühitoimeliste beeta2-adrenomimeetikumide tavaliste annuste kasutamisel.

Flutikasoonpropionaat:

Inhaleeritav flutikasoonpropionaat avaldab terapeutilistes annustes glükokortikosteroididele iseloomulikku põletikuvastast toimet kopsudes, vähendades astmasümpptomeid ja ägenemisi, omades vähem kõrvaltoimeid, kui glükokortikosteroidide süsteemsel manustamisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma kliinilised uuringud Seretide`ga

12-kuulises uuringus (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL), kus osales 3416 püsiva astmaga täiskasvanut ja noorukit, võrreldi Seretide ja ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi (flutikasoonpropionaat) 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 Seretide`t kui ainult inhaleeritavat glükokortikosteroidi saanud patsiente ning see kontroll saavutati väiksema glükokortikosteroidi annusega.

**Hea kontroll* astma üle saavutati kiiremini Seretide`ga kui ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi (IKS) kasutamisel. Ravi kestus, mille jooksul 50% uuritavatest saavutab esimese individuaalse *hea kontrolliga* nädala, oli Seretide puhul 16 päeva ja IKS puhul 37 päeva. Varem steroidravi mittesaanud astmahaigete alagrupid oli aeg individuaalse *hea kontrolliga* nädalani 16 päeva Seretide ja 23 päeva IKS 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 (≤ 500 mikrogrammi BDP või samaväärset päevas)	75%	44%	60%	28%
Keskises annuses IKS ($> 500 \dots 1000$ mikrogrammi BDP või samaväärset päevas)	62%	29%	47%	16%
Ühendatud tulemused kolme ravitasandi lõikes	71%	41%	59%	28%

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

Uuringu tulemused näitavad, et Seretide Diskus't 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 beetaagonistiga 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 kandidaas; 6 [6%] vs 16 [8%], häälekähedus; 2 [2%] vs 4 [2%]) võrreldes ühe inhalatsiooniga kaks korda ööpäevas. Beetaadrenomimeetikumiga 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.

KOK-i kliinilised uuringud Seretide'ga

TORCH oli 3-aastane uuring, et hinnata ravi (Seretide Diskus 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, salmeterooli Diskus 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, flutikasoonpropionaadi (FP) Diskus 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või platseebo) toimet üldisele suremusele KOK-iga patsientidel. Topeltpimeravimit saama randomiseeriti KOK-iga patsiendid, kellel oli ravieelne (bronhodilataatori manustamisele eelnev) FEV₁ $<60\%$ normist. Uuringu jooksul oli patsientidele lubatud tavaline KOK-i ravi, välja arvatud teised inhaleeritavad glükokortikosteroidid, pikatoimelised bronhodilataatorid ja pikaajaline süsteemne glükokortikosteroidravi. Elulemust hinnati 3-ndal aastal kõigil patsientidel hoolimata uuritava ravi katkestamisest. Esmane tulemusnäitaja oli üldise suremuse vähenemine 3 aasta möödudes Seretide vs platseebo puhul.

	Platseebo N = 1524	Salmeterool 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Üldine suremus 3 aasta möödudes				
Surmade arv (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Riskisuhe võrreldes platseeboga (usaldusvahemikud) p-väärtus	N/A	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
Riskitiheduste suhe Seretide 50/500 võrreldes komponentidega (usaldusvahemikud) p-väärtus	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Mitteiluline p-väärtus pärast kohandamist kahe esmase efektiivsuse võrdluse vaheanalüüsi järgi suitsetamisharjumuste järgi stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

Seretide'ga ravitud patsientidel täheldati elulemuse pikenemist 3 aasta jooksul võrreldes platseeboga, kuid see ei saavutanud statistilise olulisuse piiri $p \leq 0,05$.

Patsientide protsent, kes surid 3 aasta jooksul KOK-iga seotud põhjustel, oli 6,0% platseebo, 6,1% salmeterooli, 6,9% FP ja 4,7% Seretide puhul.

Mõõdukate kuni raskete ägenemiste keskmine arv aastas vähenes oluliselt Seretide puhul võrreldes salmeterooli, FP ja platseeboga (keskmine sagedus Seretide rühmas 0,85 võrreldes 0,97-ga salmeterooli rühmas, 0,93-ga FP rühmas ja 1,13-ga platseebo puhul). See tähendab mõõdukate kuni raskete ägenemiste sageduse vähenemist 25% (95% CI: 19...31%; $p < 0,001$) võrreldes platseeboga,

12% võrreldes salmeterooliga (95% CI: 5...19%, $p=0,002$) ja 9% võrreldes FP-ga (95% CI: 1...16%, $p=0,024$). Salmeterooli ja FP toimet vähenes oluliselt ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 15% (95% CI: 7...22%; $p<0,001$) ja 18% (95% CI: 11...24%; $p<0,001$) võrra.

Tervisega seotud elukvaliteet, mida hinnati SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) alusel, paranes kõigi aktiivsete ravide toimet võrreldes platseeboga. Keskmise paranemine kolme aasta jooksul oli Seretide puhul -3,1 ühikut võrreldes platseeboga (95% CI: -4,1...-2,1; $p<0,001$), -2,2 ühikut võrreldes salmeterooliga ($p<0,001$) ja -1,2 ühikut võrreldes FP-ga ($p=0,017$). Kliiniliselt oluliseks loetakse vähenemine 4 ühiku võrra.

Hinnatav 3-aasta tõenäosus kõrvaltoimena kirjeldatud kopsupõletiku tekkeks oli 12,3% platseebo, 13,3% salmeterooli, 18,3% FP ja 19,6% Seretide puhul (riskisuhe Seretide vs platseebo: 1,64, 95% CI: 1,33...2,01, $p<0,001$). Kopsupõletikuga seotud surmade sagedust ei täheldatud; raviäegsete surmajuhtude arv, mis loeti eelkõige kopsupõletikust tingituks, oli 7 platseebo, 9 salmeterooli, 13 FP ja 8 Seretide puhul. Luumurru tekke tõenäosuse olulist erinevust ei leitud (5,1% platseebo, 5,1% salmeterooli, 5,4% FP ja 6,3% Seretide puhul; riskisuhe Seretide vs platseebo: 1,22, 95% CI: 0,87...1,72, $p=0,248$).

6 ja 12 kuud kestnud platseebokontrolliga kliinilised uuringud on näidanud, et Seretide 50/500 mikrogrammi regulaarsel kasutamisel paraneb kopsufunktsioon ning väheneb hingeldus ja vajadus hooravimi kasutamise järele.

Uuringud SCO40043 ning SCO100250 olid randomiseeritud, topelpimedad, paralleelgruppides läbi viidavad uuringud, kus võrreldi Seretide 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (annus KOK-i raviks ei ole Euroopa Liidus kinnitatud) toimet salmeterooli 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas toimega KOK-i mõõdukatele/rasketele ägenemistele aasta jooksul patsientidel, kellel FEV₁ on alla 50% eeldatavast ja kellel on anamneesis esinenud KOK-i ägenemist. Mõõdukat/rasket ägenemist defineeriti kui sümptomite halvenemist sel määral, et oli vaja rakendada ravi suukaudsete kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega või patsient hospitaliseerida.

Uuringud algasid 4-nädalase sissejuhatava perioodiga, mille vältel said kõik uuringusse kaasatud patsiendid avatud märgistusega salmeterool/FP-d 50/250, et ühtlustada kaasatud patsientide ravi ja stabiliseerida haigus 52 nädalaks enne randomiseerimist. Patsiendid randomiseeriti 1:1 salmeterool/FP 50/250 (kokku ravikavatsusega patsiente (ITT) 776) või salmeteroolile (kokku ravikavatsusega patsiente (ITT) 778). Enne sissejuhatavat perioodi pidid patsiendid lõpetama oma varasema KOK-ravi, v.a lühitoimeliste bronhodilataatorite kasutamine. Samaaegne inhaleeritavate pikatoimeliste bronhodilataatorite (beeta2-agonistid ja antikolinergilised ained), ipratroopium/salbutamooli kombinatsioonravimite, suukaudsete beeta2-agonistide ja teofülliinipreparaatide kasutamine ei olnud raviperioodil lubatud. Suukaudsed kortikosteroidid ja antibiootikumid olid lubatud KOK-i ägenemise raviks spetsiifiliste ravijuhiste alusel. Salbutamooli kasutasid patsiendid kogu uuringu vältel vastavalt vajadusele.

Mõlema uuringu tulemused näitasid, et võrreldes salmeterooliga vähenes Seretide 50/250 ravi tulemusel mõõdukate/rasket KOK-i ägenemiste sagedus aasta jooksul oluliselt (SCO40043: vastavalt 1,53 ja 1,06 patsiendi kohta aastas, *rate ratio* 0,70; 95% CI: 0,58 kuni 0,83, $p<0,001$; SCO100250: vastavalt 1,59 ja 1,10 patsiendi kohta aastas, *rate ratio* 0,70, 95% CI: 0,58 kuni 0,83; $p<0,001$). Uuringu teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad (aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni, suukaudsete kortikosteroidide manustamist nõudva ägenemiste arv aasta jooksul, ravimi annustamise eelne hommikune (AM) FEV₁) näitasid Seretide 50/250 olulist paremust võrreldes salmeterooliga. Kõrvaltoimete profiilid Seretide 50/250 (2 korda ööpäevas) grupis, võrreldes salmeterooliga, olid sarnased, v.a kopsupõletiku ja teadaolevate paiksete kõrvaltoimete (kandidiaas ja düsfoonia) suurem esinemissagedus. Kopsupõletikuga seotud juhtudest teatati Seretide 50/250 mikrogrammi (2 korda ööpäevas) grupis 55 (7%) patsiendil ja salmeterooli grupis 25 (3%) patsiendil. Kopsupõletiku või sellega seotud juhtudest teatamise sagedus Seretide 50/250 mikrogrammi (2 korda ööpäevas) kasutamisel oli sarnane TORCH uuringus esinenud sagedusega, kus Seretide't manustati 50/500 mikrogrammi 2 korda ööpäevas.

Astma

Uuring SMART (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial)

SMART oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, paralleelgruppides 28-nädalane USA-s läbiviidud uuring, kus 13176 patsienti randomiseeriti saama salmeterooli (50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) ja 13179 patsienti platseebot lisaks patsientide tavalisele astmaravile. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid ≥ 12 aasta vanused, kellel esines astma ja kes kasutasid astmaravimit (mitte LABA). Uuringuga liitumisel registreeriti inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamine, kuid see ei olnud nõutav uuringu edasises käigus. SMART uuringu esmane tulemusnäitaja oli respiratoorse süsteemiga seotud surmajuhude ja eluohtlike ilmingute kombineeritud arv.

SMART uuringu tähtsaimad leiud: esmane tulemusnäitaja

Patsiendigrupp	Esmase tulemusnäitaja juhtude arv/patsientide arv		Suhteline risk (95% usaldusvahemikud)
	salmeterool	platseebo	
Kõik patsiendid	50/13176	36/13179	1,40 (0,91; 2,14)
Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Mustanahalised patsiendid	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(Rasvases kirjas risk on statistiliselt oluline 95% tasemel.)

SMART uuringu tähtsaimad leiud uuringueelse inhaleeritavate hormoonide kasutamise järgi: teisesed tulemusnäitajad

	Teise tulemusnäitaja juhtude arv/patsientide arv		Suhteline risk (95% usaldusvahemikud)
	salmeterool	platseebo	
Respiratoorse süsteemiga seotud suurem			
Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Kombineeritud astmaga seotud suurem või eluohtlikud ilmingud			
Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Astmaga seotud suurem			
Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid	9/7049	0/7041	*

(*=ei olnud võimalik välja arvutada, kuna platseebogrupis juhtumeid ei ilmnenud. Rasvases kirjas väärtused on statistiliselt olulised 95% tasemel. Ülaltoodud tabelis esitatud teisesed tulemusnäitajad saavutasid kogupopulatsioonis statistilise olulisuse piiri.) Teisesed tulemusnäitajad – kombineeritud üldine suurem või eluohtlikud ilmingud, üldine suurem või erinevatel põhjustel hospitaliseerimine – ei saavutanud kogupopulatsioonis statistilise olulisuse piiri.

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.

Teisese 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.

12-nädalases uuringus, kus osalesid lapsed vanuses 4...11 aastat [n=257], kes said raviks salmeterooli/flutikasoonpropionaati 50/100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või salmeterooli 50 mikrogrammi + flutikasoonpropionaati 100 mikrogrammi, mõlemat kaks korda ööpäevas, täheldati mõlemas ravirühmas ekspiratoorse tippvoolu 14% suurenemist ning sümptomite skoori ja hooravimi

salbutamooli kasutamise paranemist. Kahe ravirühma vahel erinevusi ei olnud. Kahe ravirühma vahel ei täheldatud ka ohutusnäitajate erinevusi.

12-nädalases paralleelsete rühmadega uuringus, kus osalesid püsiva astmaga lapsed vanuses 4...11 aastat [n=203], kellel esinesid haigusnähud inhaleeritava kortikosteroidi kasutamise ajal, oli esimene eesmärk ohutus. Lapsed said kas salmeterooli/flutikasoonpropionaati (50/100 mikrogrammi) või ainult flutikasoonpropionaati (100 mikrogrammi) kaks korda ööpäevas. Astma süvenemise tõttu katkestas uuringu kaks last salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas ja viis last flutikasoonpropionaadi rühmas. Pärast 12 nädalat kestnud ravi ei olnud ühelgi lapsel kummaski ravirühmas ebanormaalselt madalat 24-tunni kortisooli taset uriinis. Kahe ravirühma vahel ei täheldatud ka muid ohutusnäitajate erinevusi.

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

Mõlema komponendi farmakokineetikat on 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 madal (ligikaudu 200 pikogrammi/ml või vähem).

Flutikasoonpropionaat:

Ravimi manustamisel inhalatsiooni teel on flutikasoonpropionaadi ühe annuse absoluutne süsteemne bioaadavus tervetel inimestel 5...11%, sõltuvalt kasutatud inhalaatorist. Astma või KOK-iga 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 suukaudne bioaadavus alla 1%. Plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt inhaleeritava annuse suurendamisel.

Flutikasoonpropionaati iseloomustab kiire plasma kliirens (1150 ml/min), suur jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis (ligikaudu 300 l) ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 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

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, mis kasutas erinevate seadmetega (Diskus, aerosoolinhalaator) läbi viidud üheksast kontrollitud kliinilisest uuringust saadud andmeid, mis hõlmasid 350 astmaga patsienti vanuses 4...77 aastat (174 patsienti olid 4...11 aasta vanused), täheldati flutikasoonpropionaadi suuremat süsteemset ekspositsiooni pärast ravi Seretide Diskus 50/100-ga võrreldes flutikasoonpropionaadi Diskus 100-ga.

Geomeetiline keskmine suhe [90% CI] salmeterooli/flutikasoonpropionaadi Diskus'e võrdlemisel flutikasoonpropionaadi Diskus'ega lastel ja noorukitel/täiskasvanutel

Ravi (uuritav vs. ref)	Populatsioon	AUC	C _{max}
Salmeterooli/ flutikasoonpropionaadi Diskus 50/100 flutikasoonpropionaadi Diskus 100	Lapsed (4...11 a)	1,20 [1,06...1,37]	1,25 [1,11...1,41]
Salmeterooli/ flutikasoonpropionaadi Diskus 50/100 flutikasoonpropionaadi Diskus 100	Noorukid/ täiskasvanud (≥12 a)	1,52 [1,08...2,13]	1,52 [1,08...2,16]

Seretide Inhaler 25/50 mikrogrammi (2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas vahemahutiga või ilma) või Seretide Diskus 50/100 mikrogrammi (1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas) 21-päevase ravi toimet hinnati 31 kerge astmaga lapsel vanuses 4...11 aastat. Salmeterooli süsteemne ekspositsioon oli sarnane Seretide Inhaler'i, vahemahutiga kasutatud Seretide Inhaler'i ja Seretide Diskus'e puhul (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]). Flutikasoonpropionaadi süsteemne ekspositsioon oli sarnane vahemahutiga kasutatud Seretide Inhaler'i (107 pg h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) ja Seretide Diskus'e (138 pg h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), kuid väiksem Seretide Inhaler'i puhul (24 pg h/ml [95% CI: 9,6, 60,2]).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes on glükokortikosteroidide manustamine loomadele põhjustanud väärarengute teket (suulaelõhe, skeleti väärarengud). Ent soovitatud 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalke).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Plastmassist mitmeannuseline pulberinhalaator. Inhaleeritav pulber on PVC-kattega vormitud alusel olevates blistrites, mis on suletud eemaldatava fooliumlaminaadist kattega. Blisterriba asub valatud punakaslillas plastmasskorpuses.

Plastmasskorpused on pakendatud pappkarpi, milles on:

- 1 x 28 annust
- või 1 x 60 annust
- või 2 x 60 annust
- või 3 x 60 annust
- või 10 x 60 annust

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Diskusest vabaneb pulber, mis hingatakse kopsudesse. Diskusel on indikaator, mis näitab, kui palju on allesjäänud annuseid. Üksikasjaliku kasutamissuhendi leiate pakendi infolehest.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Seretide Diskus 100: 272599
Seretide Diskus 250: 272499
Seretide Diskus 500: 458604

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:
Seretide Diskus 100: 27.08.1999
Seretide Diskus 250: 27.08.1999
Seretide Diskus 500: 03.12.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.11.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018