

Risikoreduksjon i praksis

– hvem skal tilbys hva og når?

AV JANNIKE REYMERT

Utposten har laget en «paneldiskusjon» der vi har bedt tre kolleger fra ulike miljøer foreslå tiltak ovenfor fire tenkte pasienter med ulike risikofaktorer for hjerte/karsykdom. De som ønsker maksimalt utbytte av denne artikkelen anbefales å ta frem penn og papir og notere ned egne forslag til tiltak for hver ny kasuistikk før de leser svarene fra ekspertene. Hver «paneldeltager» ble bedt om å svare på følgende problemstillinger:

- Hvilke retningslinjer bruker du / anbefaler du brukt?
- Hvordan vurderer du disse personenes fremtidige risiko for hjerte/karsykdom?
- Hvilken informasjon vil du gi pasienten og i hvilken rekkefølge vil du prioritere tiltak.
- Hvordan vil du formidle pasienten/risikanten hvilken nytte han/hun har av hvert tiltak du foreslår og forslaget ditt som helhet.
- Hvilke behandlingsmål bør settes for denne risikanten/pasienten?

«Paneldeltagere»

Eivind Meland, allmennlege, ISM, Bergen. F. 1951. Spesialist i allmennmedisin og fastlege for 800 pasienter i Bergen Vest. Førsteamanuensis i allmennmedisin ved Universitetet i Bergen. Leder NSAMs Referansegruppe for forebygging av hjerte- og karsykdom.



Følgende henvisninger er aktuelle:

http://www.tidsskriftet.no/pls/lts/PA_LT.VisSeksjon?vp_S EKS_ID=173891. Steinar Hunskaar (red): Allmennmedisin. Gyldendal 2003.



Steinar Madsen, Statens legemiddelverk. F. 1956. Avdelingsoverlege ved Avdeling for legemiddelbruk ved Statens legemiddelverk. Han er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer. Arbeidsområdet er informasjon om legemidler, bivirkninger og behandlings-anbefalinger. Han driver deltids hjertespesialistpraksis i Sandvika.

Generelle bemerkninger:

Normalt følger jeg de europeiske retningslinjene – men følger ikke fremskrivningsmodellen. Norge har lavere kardiovaskulær risiko enn tidligere og man kan nå følge tabellene for lavrisikoland.



Gisle Langslet, Lipidklinikken. F. 1946. Med. embetseksamen Bergen, 1974. Spesialitet først i gynekologi, siden i allmennmedisin. Arbeidet 20 år i allmennpraksis ved Solum legesenter i Skien. Fra 2002 stilling som prosjektlege ved Lipiklinikken, Rikshospitalet. Arbeider nå med kliniske legemiddelstudier, utprøving av nye medikamenter til bruk ved familiær hyperkolesterolemi og andre lipidsykdommer. Vi har også en del studier med utprøving av nye diabetesmedikamenter. Arbeider også i poliklinikken ved Lipidklinikken med henviste pasienter med lipidsykdommer.

Jeg anbefaler følgende retningslinjer:

Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project, European Heart Journal 2003; 24: 987-1003. Data fra kohort studier i 12 europeiske land, hvorav nesten 25 000 personer fra Norge. Basert på denne studien er det utarbeidet retningslinjer i et samarbeid mellom mange ulike europeiske faglige organisasjoner, bl.a. European Society of General Practice/Family Medicine: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, European Heart Journal 2003; 24: 1601-1610.

Skåringsystemet i SCORE er basert på alder, total kolesterol, røyking, systolisk blodtrykk og om man tilhører lavrisiko- eller høyrisikoland. Tabellene angir ti-års risiko for å dø av kardiovaskulær sykdom i aldersgruppen 40-65 år. Fem prosent ti-års dødsrisiko anses for høyt og er grunn til intensiverende tiltak, livsstil og eller medikamentell behandling.

SLV Terapi anbefaling: Behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom. Nytt om legemidler nr. 5, 2003. Nyttig informasjon om risiko kan også hentes fra risikokalkulatoren Smart Heart og PROCAM. Begge beregner 10-års risiko for koronarsykdom hos koronarfriske individer. Smart Heart er basert på Framinghamdata. PROCAM er en risikokalkulator utviklet på basis av en tysk kohort på ca 5000 friske menn fulgt i ti år på 1980-tallet. Her det lagt inn korreksjonsfaktorer for koronarsykkelighet i andre land, bl.a. Danmark som ligner mest på Norge i risikoprofil (Circulation 2002;105: 310-315).

Både i Smart Heart og PROCAM regnes de som har over 20 prosent ti-års risiko for kardiovaskulær sykdom som høyri-

sikopersoner, der det er aktuelt med intensiverte profylaktiske tiltak med livsstilsintervensjon, evt. medikamentell behandling.

Kasuistikk nr 1:

Mann 35 år, tidligere frisk, BMI 27, BT 140/90, trener ikke, stillesittende arbeide, røyker, mye hjertekarsykdom i ung alder i familien, mor diabetes type 2. Er generelt lite opptatt av helse og ikke motivert for noen livsstilsendringer. Total-kolesterol 6,8, HDL 1,0, TG 2,85, LDL 4,2. Fastende blodsukker 5,8.

GISLE LANGSLET:

Her må man foreta en risikovurdering: Han har kombinert hyperlipidemi og antagelig også metabolsk syndrom: BT > 130/85. Triglyserider > 1,7 og sannsynligvis livvidde-mål > 102 cm. Høyrisikopasient, aktuell risiko er lav pga lav alder, men risikoen øker sterkt med alderen. Ved 40-års alder vil han i SCORE ha to prosent ti-års risiko for fatal kardiovaskulær sykdom og ved 60-års alder hele 14 prosent, dersom han ikke endrer levemåte. Det viktigste er å formidle risikovurderingene ovenfor til pasienten.

Jeg vil foreslå følgende tiltak:

Røykslutt, kostråd og kostomlegging, tilskudd av omega-3 fettsyrer, to til tre g/dg pga høye triglyserider, mosjon og vektreduksjon. Livsstilendring har særlig god effekt ved denne type lipidforstyrrelser. Kontroll om to til tre måneder.

Effekt av tiltakene:

INTERHEART studien sier noe om dette (Lancet 2004;364: 937–52): Røyking alene medfører ca 3x økt risiko. Røykeslutt reduserer den økte risikoen drastisk. Ugunstige lipider gir også ca 3x økt risiko. Ikke-røyking, mosjonering og daglig bruk av frukt og grønnsaker reduserer risiko for hjerteinfarkt til ca 1/5.

Behandlingsmål:

Lipider: kolesterol på 5-tallet. LDL-kolesterol på 3 tallet. Triglyserider under 2. BT: lavere enn 140/90. Vekt: BMI < 25.

EIVIND MELAND:

Jeg vil avklare hvilke forventninger han har til prøvene vi har tatt. Jeg vil bekrefte at han har en fremtidig høy risiko for hjerte- og karsykdom spesielt dersom han fortsetter kombinasjonen av røyking og stillesittende liv. Denne risikoen er ikke påfallende høy med hans unge alder. Hvilken hjelp og støtte tenker han at jeg skal gi? I første omgang vil jeg prøve å få til avtale om årlige kontroller og da vise interesse for hva han gjør for egen helse. Når han blir noe eldre, tilby medikamentell profylakse i følgende prioriterte rek-

kefølge: acetylsalicylsyre (ASA), blodtrykksbehandling hvis blodtrykks-økning og så et statin. Hvilke tanker har han selv om medikamentelle tiltak?

STEINAR MADSEN:

Mannen har høy risiko for hjerte-karsykdom. Flere faktorer trekker i samme retning: Arv, røyking, overvekt og uheldig lipidprofil. I følge SCORE har han risiko på minst en til to prosent for å dø i løpet av ti år. Han bør følges opp med ikke-farmakologisk behandling: Vektreduksjon, trening, kostholdsomlegging og røykestopp. Hvis dette ikke fører frem i løpet av ett år vil jeg gi ham lipidsenkende behandling. Da ville jeg ta sikte på totalkolesterol under fem mmol/l. Han vil ha høy risiko uten livsstilsendringer selv om han får behandling. Det er viktig å informere om det. Forøvrig har han ikke rett til refusjon av statiner etter nåværende kriterier.

Kasuistikk nr 2:

Kvinne 65 år, slank, røyker ikke, BT 140/90, lite hjerte/karsykdom i familien, forøvrig frisk, bruker ingen medikamenter. Trimmer mye. Har hørt at alle med kolesterol over 8,0 bør ha medikamenter og er selv motivert i å få medikamenter «for helsas skyld». Totalkolesterol 8,5, HDL 1,2 TG 2,0, LDL 7,4 Fastende blodsukker 5,0.

GISLE LANGSLET:

Her skal vi vurdere en frisk person som eventuelt skal ha primærprofylakse. Høyt kolesterol og særlig høyt LDL-kolesterol. LDL-kolesterol beregnet etter Friedewalds formel er 6,4, antar at 7,4 er direkte målt LDL. Mistanke om familiær hyperkolesterolemi pga høyt LDL-kolesterol. Det bør tas familieanamnese med tanke på forekomst av høyt kolesterol og hjerte- karsykdom, særlig hos 1. grads slektninger. Blodprøve til gentest med tanke på FH er aktuelt å ta. SCORE: Seks prosent ti-års risiko, dvs. høy risiko. Smart Heart: 18 prosent ti-års risiko for hjerte- karsykdom, nok så høyt. Informere pasienten om at kolesterolnivået er altfor høyt. Kostråd, kostomlegging og kontroll av fastende lipidstatus om tre måneder.

Reduksjon av total kolesterol fra åtte til fem halverer antagelig risikoen hennes for hjerte- karsykdom. Behandlingsmål for denne pasienten vil også være totalkolesterol på fem-tallet og LDL-kol på tre-tallet. Dersom hun fortsetter å ha totalkolesterol på over åtte, evt. LDL-kol. over 6 ville jeg vurdere statinbehandling. Dersom hun har familiær hyperkolesterolemi skal hun statinbehandles. Mål BT: < 140/90.

EIVIND MELAND:

Jeg vil utelukke hypothyreose og nedsatt nyrefunksjon som årsak til hennes dyslipidemi. Hvis dette er utelukket, vil jeg

diskutere med henne at alder og høye kolesteroler representerer en risiko, men at hennes mosjonsvaner og familiære gene-utrustning representerer beskyttelsesfaktorer. Jeg vil fortelle at hun sannsynligvis har en noe forhøyet risiko sammenliknet med gjennomsnittet for hennes alder. Jeg vil informere om at det er forskjellige måter å hindre blodproppdannelser i hjertet og kretsløpet ellers på. Hva tenker hun om dette selv? Fet fisk eller omega-3-produkter, ASA og kolesterolmedisiner er alternativer. De to første tiltakene er kanskje tilstrekkelige?

STEINAR MADSEN:

Dette tilfellet dekkes ikke av retningslinjene. Bortsett fra en uheldig lipidprofil har hun ingen risikofaktorer. Hun er blitt 65 år uten symptomer. Her må en diskutere med pasienten og legge frem argumentene for og i mot slik behandling. Personlig ville jeg vel ende opp med å anbefale statin, slik som pasienten tydelig ønsker. Målsettingen er verre, hun kommer neppe ned i <5 mmol/l uten høydosebehandling som jeg ikke synes er indisert. En reduksjon på 20–30 prosent ville vel være akseptabelt. Utredning med henblikk på begynnende arteriosklerose (ultralyd halskar) kunne eventuelt være til nytte.

Kasuistikk nr 3:

Mann, 73 år, BMI 23, røyker, behandles fra før for artitis urica og hypothyreose. ACB-operert etter lite ukomplisert infarkt for 3 år siden, nå symptomfri. Vil ha så få medikamenter som mulig fordi han nå føler seg frisk og er redd for uheldige bivirkninger av medikamenter og spesielt kombinasjonen av mange medikamenter. BT 140/90. Totalkolesterol 4,5, HDL 1,1, TG 1,8, LDL 2,8. Fastende blodsukker 4,0.

GISLE LANGSLET:

Etablert koronarsykdom, dvs. høyrisikoperson og sekundærprofylakse. Lipidbehandling av personer over 70 år med kardiovaskulær sykdom bør iflg. SLVs terapianbefaling følge samme prinsipper som hos yngre. HPS-studien viste samme nytteverdi av lipidsenkende behandling av eldre koronarsyke som av yngre. HPS studien viste også omtrent samme risikoreduksjon ved kolesterolsenkende behandling med 40 mg simvastatin hos personer med LDL-kolesterol < 3 mmol/l i utgangsverdi som hos personer med høyere LDL-kolesterol. Prove-It studien som er publisert senere tyder også på at det er gunstig å senke LDL-kolesterol til lave verdier hos koronarsyke. Viktigste tiltak er røykeslutt. Acetylsalisylsyre, 75 mgx1. Kostråd.

Han bør også få kolesterolsenkende behandling. Behandlingsmål for koronarsyke er LDL-kolesterol under 2,5. Nye amerikanske retningslinjer sier at LDL-kolesterol bør behandles til verdier under 1,8 ved meget høy risiko. (Implica-

tions of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239). Behandlingsmål BT: <140/90.

EIVIND MELAND:

Hvilke erfaringer med bivirkninger med medisiner har han? Jeg tenker det er viktig å bekrefte hans erfaringer og skape en allianse og relasjon der han forstår at jeg er interessert i hans framtid og prognose. Vi bør prøve å bli enige om en målsetting: God nok medikamentell og ikke-medikamentell beskyttelse uten å ruinere livskvalitet og livsutfoldelse! Forslag til medikamentelle tiltak: ASA, betablokker (evt kombinert alfa-beta-blokker) og statin. Total- og LDL-kolesterol er så lavt at 4-S-studien ikke kunne dokumentere nytteverdi for denne gruppen, men dokumentasjonen her er antakelig litt motstridende. Et alternativ til statin kunne være ACE-hemmer. Hva er hans egne tanker? Hvor mange medikamenter er det maksimale han kan gå med på? Hva tenker han at han vil gjøre med kostholdet? Mer grønt og frukt? Røyken?

STEINAR MADSEN:

Denne pasienten har koronarsykdom og skal derfor ha medikamentell behandling. Minimumsbehandling er lavdose acetylsalisylsyre. Han har neppe stort behov for betablokker som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. Han har en utmerket lipidprofil, men har likevel fått infarkt. Jeg ville derfor sette ham på statin, i det studiene tyder på at i slike situasjoner er det fordelaktig med lipidsenkende behandling uansett utgangsverdi. 20–30 prosent reduksjon av kolesterolverdiene ville være akseptabelt. Han vil da ligge godt an i forhold til de fleste retningslinjene. I tillegg bør han selv sagt slutte å røyke.

Kasuistikk nr 4:

Kvinne 79 år, kostbehandlet diabetes type 2, ellers frisk, BMI 28, BT 150/95, røyker ikke, en av tre brødre og far coronar hjertesykdom. Vil at legen skal bestemme hvilke medikamenter hun skal ha fordi «hun ikke klarer å forstå noe av slike ting allikevel». Kolesterol 6,3, HDL 0,9, TG 3,0, LDL 4,1. Fastende blodsukker 7,1, HbA1c: 7,9.

GISLE LANGSLET:

Meget høy risiko pga diabetes mellitus. Aterogen lipidprofil med høye TG og lavt HDL. Høye triglyserider tyder på dårlig regulert diabetes. HbA1c 7,9 tyder på nokså dårlig blodsukkerkontroll. Informere om at hun pga diabetes har to til fire ganger økt risiko for hjerte- karsykdom og at behandling reduserer denne risikoen betraktelig. Hun er for gammel til å skåres i tabeller.

Tiltak:

Kostråd/kostomlegging, mosjonering og vektreduksjon. Dersom ikke tilstrekkelig effekt av dette bør hun få metformin. Hun bør statinbehandles, starte med 20 mg simvastatin, evt. øke til 40 mg ut fra toleranse og effekt. Dette er dokumentert i HPS-studien. SLV anfører i sine retningslinjer at det kan være grunn til å behandle lipidene også hos diabetespasienter i høyere aldersgrupper. Blodtrykksbehandling: pga diabetes ville jeg brukt enten en ACE-hemmer eller en AT-2 blokker.

Behandlingsmål:

Lipider: Totalkolesterol under fem og LDL-kol under tre, triglyserider under to. BT: <130/85, men jeg ville nok akseptert høyere trykk for en person på 79 år. Behandlingsmål diabetes: HbA1c under 7,5, helst på seks-tallet.

EIVIND MELAND:

Jeg ville ha berømmet henne for at hun har rimelig god kontroll med blodsukkeret takket være kost og bevegelse. Jeg ville hatt foreslått å kombinere ASA med liten dose metformin da alder og sukkersyken representerer risiko for sykdom på samme måte som hos far og bror. Slike kompli-

kasjoner kan effektivt forebygges med de medikamentelle tilleggs-tiltakene som jeg foreslår. Hva tenker hun selv? Føles det som nederlag? Viktig å opprettholde kost og mosjon som før!

STEINAR MADSEN:

Denne pasienten er høyt oppe i årene, litt overvektig, har diabetes type 2 og litt høyt blodtrykk. Lipidprofilen er litt uheldig, men hennes diabetes er vel rimelig godt regulert. Hun har høy risiko for hjertekarsykdom, noe hun vil ha uansett behandling. Hun bør få et enkelt opplegg som sikrer god effekt uten for mange bivirkninger. Det er nok mulig å oppnå en viss risikoreduksjon med ikke-medikamentelle tiltak. Av medikamenter er BT-senkende, statin og lavdose acetylsalisylsyre er mest aktuelt. Jeg ville vel i første omgang gi henne statin, se på effekten og bivirkningene i et par måneder. En reduksjon på 20-30 prosent vil være bra. Deretter eventuelt legge til AT1-blokker.

Har du kommentarer, reaksjoner eller spørsmål om artikkelen? Inspirer den deg til å skrive noe selv? Ansvarlig redaktør for denne artikkelen har vært Jannike Reymert inn. Kontakt henne på jannike.reymert@online.no



C Seretide «GlaxoSmithKline»

Adrenergikum + kortikosteroid. ATC-nr.: R03A R06

T INHALASJONSAEROSOL 25/50, 25/125 og 25/250: Hver dose inneholder: Salmeterol, xinaf. aeqv. salmeterol. 25 µg et flutikason, propion. 50 µg, resp. 125 µg et 250 µg, norfluran (1,1,1,2-tetrafluoretan).

T INHALASJONSPULVER 50/100, 50/250 og 50/500 i Diskus: Hver dose inneholder: Salmeterol, xinaf. aeqv. salmeterol. 50 µg et flutikason, propion. 100 µg, resp. 250 µg et 500 µg, lactos.

Indikasjoner: Astma: Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta2-agonist og kortikosteroid er indisert. Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS): Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV1 <50% av forventet verdi) som har hatt gjentatte eksaserbasjoner og som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodilatorer og/eller legemidler.

Dosering: Preparatene må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Terapeutisk effekt av flutikason inntreffer etter 4-7 dager. Behandlingen må ikke avsluttes brått, og dosen endres kun etter avtale med lege. Dosen justeres til en oppnådd kontroll, eller lavest mulig dose som gir tilfredsstillende klinisk effekt. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste styrke (dvs. 50/100) 2 ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med dosering 1 gang daglig, dersom dette anses å kunne opprettholde symptomkontroll. Alternativt kortikosteroid alene. Ved dosering 1 gang daglig gis dosen fortrinnsvis om kvelden ved nattlige symptomer, respektive om morgenen til de pasienter som har mest symptomer om dagen. Dersom aktuell dosering ikke dekkes av preparatet, forskrives passende dose betaagonist og/eller kortikosteroid. **Astma: Inhalasjonsaerosol: Voksne og barn over 12 år:** 2 inhalasjoner (å 25/50) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 2 inhalasjoner (å 25/125) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 2 inhalasjoner (å 25/250) 2 ganger daglig (morgen og kveld). Tilstrekkelig data for behandling av barn under 12 år med inhalasjonsaerosol foreligger ikke.

Inhalasjonspulver: Inhaleres med hjelp av Diskus. **Voksne og barn over 12 år:** 1 inhalasjon (50/100) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 1 inhalasjon (50/250) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 1 inhalasjon (50/500) 2 ganger daglig (morgen og kveld). **Barn: 4-12 år:** 1 inhalasjon (50/100) 2 ganger daglig (morgen og kveld). Data foreligger ikke for behandling av barn <4 år. **KOLS: Inhalasjonspulver: Voksne:** 1 inhalasjon (50/500) 2 ganger daglig. Dosejustering ikke nødvendig for eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Pasienter bør skylle munnen og gurgle halsen med vann etter hver inhalasjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Både heshet og candidainfeksjon kan forebygges ved gurgling av hals og skylning av munnhule med vann etter inhalasjon. Symptomgivende candidainfeksjoner kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med preparatet fortsetter. Paradoksale bronkospasmer kan inntreffe umiddelbart etter dosering og preparatet seponeres da straks. Pasienten behandles deretter med korttidsvirkende bronkodilator til inhalasjon, med raskt innsettende effekt. Etter klinisk vurdering av pasienten gis alternativ terapi dersom det er nødvendig. Preparatet er ikke til behandling av akutte anfall, men for regelmessig behandling. Pasienten trenger en bronkodilator med raskt innsettende effekt

og kort virketid (f.eks. salbutamol) til behandling av akutte symptomer. Dersom pasienten må øke forbruket av beta2-agonister med kort virketid for å kontrollere symptomene, tyder dette på en forverring av sykdommen og pasienten bør kontakte lege. Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende og pasienten bør umiddelbart undersøkes av lege. En bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid. For pasienter med astma eller KOLS bør en ved økende symptomer vurdere tilleggsbehandling med systemisk kortikosteroid og/eller et antibiotikum dersom det er en infeksjon med i sykdomsbildet. Systemiske effekter kan forekomme ved høye doser brukt over lengre tid. Ved langtidsbehandling av barn anbefales kontroll av høyde. Pga. mulig svekket binyrebarkrespons, bør pasienter som overføres fra oral steroidterapi til inhalasjons-terapi følges nøye og binyrebarkfunksjonen kontrolleres jevnlig. Etter introduksjon av inhalasjonsbehandling, reduseres oral behandling gradvis. I tiden etter overføring fra peroral behandling kan pasientens binyrebarkrespons være svekket. Vurder tillegg av systemiske steroider ved stress, f.eks. forverring av astmaanfall, infeksjoner eller kirurgiske inngrep. Overgang fra systemisk behandling til inhalasjonssterapi kan også avdekke tidligere steroidmaskerte allergier. Disse behandles symptomatisk. Inhalasjonsbehandling kan i sjeldne tilfeller avdekke underliggende eosinofile lidelser (f.eks. Churg Strauss syndrom). Disse tilfellene har stort sett forekommet ved reduksjon i, eller opphør av kortikosteroidbehandling. En direkte årsakssammenheng er ikke fastslått. Både selektive og ikke-selektive betablokkere bør unngås, med mindre det er svært tungtveidende grunner for bruk av disse. Preparatet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom inkl. hjertearytmier, ubehandlet hypokalemi, lungteberulose og/eller tyreotoksikose. Inhalasjonspulver: Hjelpstoffet laktosemohydrat inneholder 0,1-0,2 % melkeprotein. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med allergi mot melkeprotein.

Interaksjoner: Forsiktighet ved samtidig administrering av kjente sterke CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir) da det er sjans for økt systemisk eksponering av flutikasonpropionat.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Ikke klarlagt. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (ganespalte, forsinket forøning), som indikerer en mulig risiko for fosterskader. Kombinasjon av salmeterol og flutikason skal kun brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko. **Overgang i morsmelk:** Går over i melk hos rotte. Det er ikke klarlagt om barn som ammes påvirkes.

Bivirkninger: Som for salmeterol og flutikasonpropionat hver for seg. **Hypypie (>1/100):** Flutikasonpropionat: Candidainfeksjoner i munn og svelg. Heshet. Salmeterol: Palpasjoner, hodepine, tremor, muskelskramper, irritasjon i svelg. Mindre hypypie: Flutikasonpropionat: Kutane hypersensitivitetsreaksjoner. **Sjeldne (<1/1000):** Legemidler som inhaleres kan via uspesifikk mekanismer gi opphav til bronkospasme. Flutikasonpropionat: Hypersensitivitetsreaksjoner med symptomer som angioødem (hovedsakelig i ansikt og svelg), respirasjonssymptomer (dyspné og/eller bronkospasme) og anafylaktiske reaksjoner. Mulige systemiske effekter er: Binyrebarksuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert bentetthet, katarakt og glaukom. Salmeterol: Hypokalemi, overfølsomhetsreaksjoner (utslett, ødem, angioødem), takykardi, artralgi, Aritmier (inkl. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler) er rapportert hos utsatte pasienter.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Symptomer på overdosering av salmeterol er tremor, hodepine og takykardi. Dersom bruk av høyere enn godkjent dose flutikasonpropionat har pågått over lengre tid, er betydelig suppresjon av binyrebarken mulig. Det har vært meget sjeldne rapporter om akutte adrenale kriser, hovedsakelig hos barn eksponert for høyere enn godkjente doser over lengre perioder (flere måneder eller år). Observerte karakteristika inkluderer hypoglykemi med påfølgende nedsatt bevissthet og/eller kramper. Situasjoner som potensielt kan utløse akutte adrenale kriser inkluderer eksponering for traume, kirurgi,

infeksjon eller enhver hurtig reduksjon av dosen inhalert flutikasonpropionat. **Behandling:** Antidot ved symptomer på overdosering av salmeterol, er kardioselektive betablokkere som skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent bronkospasme i anamnesen. Dersom behandling med Seretide må avbrytes pga. overdosering av betaagonistkomponenten, bør hensiktsmessig kortikosteroidterapi opprettholdes.

Egenskaper: **Klassifisering:** Kombinasjonspreparat av kortikosteroid med høy lokal antiinflammatorisk aktivitet (flutikason) og selektiv langtidsvirkende beta2-agonist (salmeterol). **Virkningsmekanisme:** Flutikasonpropionat: Potent antiinflammatorisk effekt i lungene og forebygger eksaserbasjoner. Salmeterol: Relaksere bronkialmuskulatur og virker symptomforebyggende. Den bronkodilatorende effekten inntreffer etter 10-20 minutter og varer i minst 12 timer. Absorpsjon: Flutikasonpropionat: Systemisk biotilgjengelighet er ca. 10-30%. Ubetydelig oral biotilgjengelighet (<1%). Salmeterol: Maks. plasmakonsentrasjon etter 1 dose (50 µg) er ca. 200 pg/ml. Proteinbinding: Flutikasonpropionat: I plasma ca. 90%. Fordeling: Flutikason-propionat: Distribusjonsvolum ca. 300 liter. Halveringstid: Flutikasonpropionat-reseptorkomplekset i lungevev: Ca. 10 timer. Terminal halveringstid ca. 8 timer. **Metabolisme:** Flutikasonpropionat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A til en inaktiv karboksylsyremetabolitt. Salmeterol: Utstrakt hydroksylering i lever. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er av kortere varighet. **Utskillelse:** Flutikasonpropionat: Hovedsakelig via feces. Clearance 1,1 liter/minutt. Salmeterol: Hovedsakelig via feces.

Oppbevaring og holdbarhet: Inhalasjonsaerosol: Oppbevares ved <25°C. Beskyttes mot direkte sollys. Effekten av legemidlet kan reduseres dersom aerosolen er nedkjølt. Må ikke fryses.

Andre opplysninger: Inhalasjonspulver: Til inhalasjon ved hjelp av Diskus. Administreringsmåte: Se pakningsvedlegg. Inhalasjonsaerosol: Preparatet inneholder freonfri drivgass. Volumetisk inhalasjonskammer kan brukes som hjelpemiddel til inhalasjonsaerosolen. Volumetisk har en enveisventil som hindrer at utåndingsluften kommer inn i inhalasjonskammeret. Høyst 2 spraydoser utløses i Volumetisk og inhaleres derfra, om nødvendig i flere åndedrag. Ved behov gjentas behandlingen.

Rekvalifikasjonsregler: Inhalasjonsaerosol: Behandlingen bør være instituert ved sykehus eller av spesialist i lungemedisin. Inhalasjonspulver: Behandlingen bør være instituert ved sykehus eller av spesialist i lungemedisin eller pediatri. Behandlingen av voksne bør være instituert ved sykehus eller av spesialist i lungemedisin.

Pakninger og priser: **Inhalasjonsaerosol:** 25/50: 120 doser kr 350,30; 25/125: 120 doser kr 489,70; 25/250: 120 doser kr 641,40. **Inhalasjonspulver:** 50/100: 60 doser kr 373,80; 3 x 60 doser kr 1053,10; 50/250: 60 doser kr 496,20; 3 x 60 doser kr 1420,50; 50/500: 60 doser kr 641,40; 3 x 60 doser kr 1855,80. T: 2g), 30a)7.

Sist endret: 05.02.2004. Priser av 15.02.2004



GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2 A, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon: 22 70 20 00 Telefaks: 22 70 20 04 www.gsk.no