

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmeson 50 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu
Salmeson 50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annosteltu Salmeson-annos sisältää:

50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksi-nafoaattina) ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksi-nafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

24,677 mg laktoosia/annos.

24,427 mg laktoosia/annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Valkoinen jauhe.

Salmeson sisältää kahta lääketta, jotka on pakattu Elpenhaler-inhalaattorissa säilytettävien, yhden kerta-annoksen sisältävien folioliuskosten lääkesäiliöihin (läpipainoliuskoihin).

Jokainen annos on annosteltu kaksi lääkesäiliötä sisältävään läpipainoliuskaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Salmeson on tarkoitettu vain aikuisten hoitoon.

Astma

Salmeson on tarkoitettu sellaisen astman säännölliseen hoitoon, jossa yhdistelmä-lääkkeen (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) käyttö on sopivaa:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla

tai

- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan sekä inhaloitavalla kortikosteroidilla että pitkävaikutteisella β_2 -agonistilla.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salmeson on tarkoitettu sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsivien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV1 on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataattorin käyttämistä) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Salmeson on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Annostus

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

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa Salmeson-annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, potilaalle voidaan seuraavaksi kokeilla pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Jos potilas tarvitsee pitkävaikutteista β_2 -agonistia, voidaan Salmeson vaihtoehtoisesti ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Potilaille tulee antaa Salmesonia, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta hoito-ohjelmasta poikkeavia annoksia, hänelle tulee määrätä sopivia annoksia β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelava annostus:

Astma

Aikuiset:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kahdesti vuorokaudessa.

tai

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

Lyhyttä hoitokokeilua Salmesonilla voidaan harkita käytettäväksi astman alkuvaiheen ylläpitohoitona aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmapirtauksen pienentyminen) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu alkuannos on yksi inhalaatio, jossa on 50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia kahdesti vuorokaudessa. Kun astma on saatu hallintaan, tulee hoito arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaiden säännöllinen tarkkailu lääkitystä vähennettäessä on tärkeää.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty alkuvaiheen ylläpitohoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Salmesonia ei ole tarkoitettu lievän astman alkuhoitoon. Salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50 mikrogramman/100 mikrogramman vahvuus ei sovi aikuisille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa määrittää sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos, ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmä lääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Salmeteroli-/flutikasonilääkevalmisteita on saatavana muina annosvahvuuksina sellaisia annoksia varten, joita Salmesonilla ei saavuteta.

Keuhkohtaumatauti

Aikuiset:

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

Erityisryhmät:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Saatavilla ei ole tietoja salmeterolin/flutikasonipropionaatin käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Lapset ja nuoret

Salmesonia ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin paheneminen

Astman hoidossa tulee noudattaa asteittaista ohjelmaa, ja potilaan vastetta tulee tarkkailla kliinisesti sekä keuhkojen toimintaa mittaavilla kokeilla.

Salmesonia ei tule käyttää nopeaa ja lyhytvaikutteista bronkodilataattoria edellyttävien akuuttien astmaoireiden lievitykseen. Sen vuoksi potilaita tulee muistuttaa, että heillä tulisi aina olla käytettävissään kohtauslääkitys akuuttien astma kohtausten varalta.

Potilaiden ei tule aloittaa Salmesonin käyttöä pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Salmeson-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Salmeson-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kohtauslääkkeen (lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien) käytön lisääntyminen tai heikentynyt vaste kohtauslääkkeelle on merkki taudin hallinnan huonontumisesta. Tällöin lääkärin tulisi arvioida potilaan tila.

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen, ja potilaan tila olisi kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin tulisi harkita kortikosteroidiannoksen lisäämistä.

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

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

Astmapotilaiden Salmeson-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti, sillä sairaus voi pahentua. Lääkitystä tulee vähentää asteittain lääkärin valvonnassa. Keuhkohtaumapotilailla hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireellinen dekompensointi, ja lopettaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa.

Erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa Salmesonia (tai mitä tahansa muuta inhaloitavaa kortikosteroidia sisältävää lääkettä) potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni-, virus- tai muu infektio. Asianmukainen hoito pitää aloittaa heti, mikäli se on tarpeen.

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Salmeson voi harvoin aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, lisälyöntejä ja eteisvärinää, sekä lievää ohimenevää seerumin kaliumpitoisuuden laskua, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Siksi Salmesonia tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai sydänrytmin poikkeavuuksia, ja potilailla, joilla on diabetes mellitus, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

Hyperglykemia

Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu veren glukoositason nousua (ks. kohta 4.8). Tämä pitäisi huomioida, kun lääkevalmistetta määrätään potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä ja välitöntä hengityksen vinkunan lisääntymistä sekä hengenahdistusta voi ilmetä lääkkeen annon jälkeen. Paradoksaalista bronkospasmiä voi hoitaa nopeavaikutteisella bronkodilaattorilla, ja hoito pitäisi aloittaa heti. Tässä tapauksessa Salmesonin käyttö on välittömästi lopetettava, potilaan tila arvioitava ja muu hoito aloitettava tarpeen mukaan.

β_2 -agonistihoidolle on raportoitu haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, mutta ne ovat yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisen hoidon aikana.

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen suppressio, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi, glaukooma sekä harvinaisempina psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). **Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaisen suppressioon ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Hyvin harvinaisissa tapauksissa lisämunuaisen suppressiota ja lisämunuaiskriisiä on havaittu myös, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla muun muassa trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio ja nopea annoksen pienentäminen. Oireet ovat yleensä epämääräisiä, esimerkiksi ruokahaluttomuutta, vatsakipua, painon putoamista, väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, matalaa verenpainetta, tajunnan tason alenemista, hypoglykemiaa ja kouristuskohtauksia. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiiivisessä kirurgiassa.

Inhaloitu flutikasonipropionaatti vähentää olennaisesti suun kautta otettavien steroidien käyttötarvetta, mutta oraalisesta steroidihoidosta siirrettyillä potilailla lisämunuaiskuoren toimintareservin heikentymisriski voi säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita pitää hoitaa erityisen varovasti ja heidän lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi tarkkailla säännöllisesti. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuriannoksista kortikosteroidihoitoa kriittisissä tilanteissa, voivat myös olla vaaravyöhykkeessä. Jossain määrin heikentyneen lisämunuais toiminnan mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Lisämunuaisen vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippuen erikoislääkärikonsultaatio voi olla tarpeen ennen elektiiivisiä toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle

ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten vaara. Systeemisten haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5). Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

Erästä suuresta kliinisestä tutkimuksesta (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) saadut tiedot viittasivat siihen, että afroamerikkalaisilla potilailla hengitykseen liittyvien vakavien haittatapahtumien tai kuolemien riski oli suurempi käytettäessä salmeterolia kuin lumelääkettä (ks. kohta 5.1). Ei ole tiedossa, johtuuko tämä farmakogeneettisistä vai muista syistä. Syntyperältään mustia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita tulisi sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai jos ne pahenevat heidän käyttäessään Salmesonia.

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

Systeemisen ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisää merkittävästi systeemistä altistumista salmeterolille. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) ilmaantuvuutta. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

Pediatriiset potilaat

Alle 16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti \geq 1000 mikrogrammaa/vuorokausi) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmaantua varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, akuutti Addisonin kriisi ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen ja harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle tulisi harkita lähetettävä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

On suositeltavaa seurata säännöllisesti pitkäaikaista hoitoa hengitettävällä kortikosteroidilla saavien lasten kasvua. **Inhaloitavan kortikosteroidin annos on vähennettävä pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa.**

Apuaineet

Salmeson sisältää laktoosia. Määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille ihmisille. Apuaine maito sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

β -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäelektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulee välttää, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä. β_2 -agonistihoidosta voi seurata potentiaalisesti vakava hypokalemia. Erityisesti varovaisuutta on noudatettava akuutin vakavan astman yhteydessä, sillä samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroidilla ja diureeteilla voiva vahvistaa tätä vaikutusta.

Muiden β -adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatti ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille potilaille intranasaalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ritonaviiri (erittäin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloidun flutikasonipropionaatin osalta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaisen suppressiota on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin glukokortikoidien systeemisten haittavaikutusten riski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten itakonatsolin), ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten erytromysiinin), yhteiskäytön odotetaan myös lisäävän systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava ja näiden lääkkeiden pitkäaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä.

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa salmeterolihoidon muiden systeemisten vaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) lisääntymiseen verrattuna salmeterolin tai ketokonatsolin käyttöön yksinään (ks. kohta 4.4).

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei havaittu verenpaineessa, syketiheydessä eikä veren glukoosi- tai kaliumtasossa. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista toistuvassa annostelussa.

Ketokonatsolin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolihoidon systeemisten haittavaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolmesti vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kuuden vuorokauden ajan 15 terveelle vapaaehtoiselle sai aikaan pientä, mutta ei tilastollisesti merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen C_{max}

ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt mitään vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tutkimustietoja ei ole.

Eläinkokeissa ei kuitenkaan ole havaittu salmeterolin tai flutikasonipropionaatin vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salmesonia tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koituva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia tulee käyttää pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, joka tarvitaan riittävään astmaoireiden hallintaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Tutkimuksissa on osoitettu, että salmeteroli ja flutikasonipropionaatti ja niiden metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Rintaruokittaviin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Salmeson-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Salmesonia ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Salmeson sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, saattaa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia esiintyä kuin käytettäessä kumpaakin lääkettä yksin. Näiden kahden valmisteen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Lumeryhmissä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Elinjärjestelmä	Haittatapahtuma	Yleisyys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleinen ^{1,3,5}
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen ^{1,3}
	Ruokatorven kandidiaasi	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka	Melko harvinainen

	ilmenevät seuraavasti: Ihon yliherkkyysoireet	
	Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	Harvinainen
	Hengitysoireet (dyspnea)	Melko harvinainen
	Hengitysoireet (bronkospasmi)	Harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	Harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen suppressio, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen ⁴
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Yleinen ⁵
	Hyperglykemia	Melko harvinainen ⁴
Psykkiset häiriöt	Ahdistus	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen yliaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiassa lapsilla)	Harvinainen
	Masennus, aggressiivisuus (pääasiassa lapsilla)	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen ¹
	Vapina	Melko harvinainen
Silmät	Harmaakaihi	Melko harvinainen
	Glaukooma	Harvinainen ⁴
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen
	Takykardia	Melko harvinainen
	Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja lisälyönnit)	Harvinainen
	Eteisvärinä	Melko harvinainen
	Angina pectoris	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti	Hyvin yleinen ^{2,3}
	Nielun ärsytys	Yleinen
	Aänen käheys/dysfonia	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen ^{1, 3}
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinainen ⁴
Iho ja ihonalainen kudos	Ruhjeet	Yleinen ^{1,3}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleinen
	Tapaturmaiset murtumat	Yleinen ^{1,3}
	Nivelsärky	Yleinen
	Lihassärky	Yleinen

¹ Raportoitu yleisesti lumeryhmissä

² Raportoitu hyvin yleisesti lumeryhmissä

³ Raportoitu kolmen vuoden kuluessa keuhkoahtaumatutkimuksessa

⁴ Ks. kohta 4.4

⁵ Ks. kohta 5.1

Valittujen reaktioiden kuvaus

β_2 -agonistihoidon farmakologisia hättavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat yleensä kuitenkin ohimeneviä ja vähenevät lääkituksen jatkuessa säännöllisenä.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia ja välitöntä hengityksen vinkunan lisääntymistä sekä hengenahdistusta voi ilmetä lääkkeen annon jälkeen. Paradoksaalista bronkospasmia voi hoitaa nopeavaikutteisella bronkodilaattorilla, ja hoito pitäisi aloittaa heti. Tässä tapauksessa Salmesonia käyttö on välittömästi lopetettava, potilaan tila arvioitava ja muu hoito aloitettava tarpeen mukaan.

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa äänen käheyttä ja suun ja nielun sekä, harvoin, ruokatorven kandidiaasia (sammasta). Sekä nielun ärsytykseen että kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä ja/tai hampaiden pesemisestä valmisteen käytön jälkeen. Oireita aiheuttavaa suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla sienilääkkeillä Salmeson-hoitoa keskeyttämättä.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunaisten toiminnan heikkeneminen ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen. Lapset voivat kärsiä myös ahdistuneisuudesta, unihäiriöistä ja käyttäytymismuutoksista, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

Epäillyistä hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden hättavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

.

4.9 Yliannostus

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

Salmeterolin yliannostuksen oireita ovat huimaus, systolisen verenpaineen lisäykset, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Salmeson-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen β -agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä, ja siksi serumin kaliumtasoa pitää seurata. Kaliumlisän antamista tulisi harkita.

Akuutti: Akuutti, suositeltuja suurempien flutikasonipropionaattiannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunaisten toiminnan väliaikaiseen suppressioon. Hättätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunaisten toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Adrenaalitasoa pitää seurata ja systeeminen kortikosteroidihoito voi olla tarpeen. Tason vakiinnuttua hoitoa tulisi jatkaa inhaloitavalla kortikosteroidilla suositellulla annoksella. **Ks. kohta 4.4, lisämunaisten suppression riski.**

Sekä akuuteissa että kroonisissa flutikasonipropionaatin yliannostustapauksissa Salmeson hoitoa tulisi jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa.

ATC-koodi: R03AK06

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset:

Salmeson sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, jotka toimivat eri tavoin. Molempien lääkkeiden vaikutusmekanismeista kerrotaan alla:

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen, pitkävaikutteinen (12 tuntia) β_2 -adrenoreseptoriagonisti, jolla on pitkä, reseptorin sekundaariseen sitoutumiskohtaan kiinnittyvä sivuketju.

Salmeteroli laajentaa keuhkoputkia pidempiaikaisesti (vähintään 12 tuntia) kuin suositusannoksina käytettävät perinteiset lyhytvaikutteiset β_2 -agonistit.

Flutikasonipropionaatti:

Suositteluin annoksin inhaloituna flutikasonipropionaatilla on keuhkoissa anti-inflammatorinen glukokortikoidivaikutus. Se lievittää astman oireita ja vähentää pahenemisvaiheita vähemmällä haittavaikutuksilla kuin käytettäessä systeemisesti annettavia kortikosteroideja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) salmeterolin/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehoa verrattiin pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) 3 416 aikuisella ja nuorella jatkuvaa astmaa sairastavalla potilaalla. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, olivatko astman hoitotavoitteet saavutettavissa. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin **täysin hallintaan tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL-tutkimus osoitti, että salmeterolia/flutikasonipropionaattia saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista, ja että astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

Astman hyvä hallinta saavutettiin nopeammin salmeterolilla/flutikasonipropionaatilla kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeterolia/flutikasonia saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jonka potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeterolia/flutikasonipropionaattia saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvin hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmeteroli/ flutikasonipropionaatti		Flutikasonipropionaatti	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %

Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/vrk)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia (500–1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/vrk)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto	71 %	41 %	59 %	28 %

**Hyvässä hallinnassa oleva astma; enintään 2 päivänä oirepistemäärä yli 1 (oirepistemäärä 1 määritelty ”oireita yhden lyhyen jakson ajan päivän aikana”), tai lyhytvaikutteisen beeta-agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia hättävaihtuksia.*

***Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia hättävaihtuksia.*

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että salmeterolin/flutikasonipropionaatin annosta 50/100 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita aloitusvaiheen ylläpitohoitoksi potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma ja joiden kohdalla astman saamista nopeasti hallintaan pidetään välttämättömänä (ks. kohta 4.2).

Satunnaistettuun rinnakkaisryhmin tehtyyn kaksoissokkotutkimukseen osallistui 318 iältään ≥ 18 -vuotiasta potilasta, joilla oli jatkuva astma. Tutkimuksessa arvioitiin hoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa kaksi salmeteroli-/flutikasonipropionaatti-inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli-/flutikasonipropionaattivahvuuden inhalaatiomäärän kaksinkertaistaminen 14 vuorokauden ajan johti beeta-agonisteihin liittyvien hättätapahtumien lievään lisääntymiseen (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, sydämentykytys; 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], lihaskouristukset 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) ja samanlaiseen inhaloitaviin kortikosteroideihin liittyvien hättätapahtumien ilmaantuvuuteen (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %] verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti vuorokaudessa. Pieni lisäys β -agonisteihin liittyvien hättätapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan salmeteroli-/flutikasonipropionaattianoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat inhaloitavan kortikosteroidilääkityksen lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) lisäämistä.

Salmeterolilla/flutikasonipropionaatilla suoritettavat kliiniset keuhkohtaumatautitutkimukset

TORCH oli keuhkohtaumatautia (COPD) sairastaville potilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa selvitettiin seuraavien lääkitysten vaikutusta kaikista syistä johtuviin kuolemiin: salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/500 mikrog kahdesti vuorokaudessa, salmeteroli 50 mikrog kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatti (FP) 500 mikrog kahdesti vuorokaudessa tai lumelääke. COPD-potilaat, joilla lähtötilanteen FEV1 ennen bronkodilataattorin käyttöä oli < 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettua lääkitystä. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää tavanomaista COPD-lääkitystä lukuun ottamatta muita inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkäkestoista systeemistä kortikosteroidihoitoa. Kaikkien potilaiden elossaolo määritettiin vuoden 3 kohdalla riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä johtuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla (vertailussa salmeteroli/flutikasonipropionaatti vs. lumelääke).

	Lumelääke N=1 524	Salmeteroli 50 N=1 521	FP 500 N=1 534	Salmeteroli/FP 50/500 N=1 533
Kaikista syistä johtuvat kuolemat 3 vuoden kohdalla				
Kuolemien määrä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. lumelääke p-arvo	Ei käytettävissä	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Riskisuhde salmeteroli/FP	Ei käytettävissä	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	Ei käytettävissä
50/500 vs. komponentit p-arvo		0,481	0,007	
<i>1. P-arvo ei merkitsevä ensisijaisen tehokkuusvertailun 2 välianalyysin (tupakointistatuksen mukaan ryhmitelty log rank -analyysi) mukaan tarkistettuna.</i>				

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

Niiden potilaiden osuus, jotka kuolivat kolmen vuoden kuluessa keuhkohtaumatautiin liittyvistä syistä, oli 6,0 % lumeryhmässä, 6,1 % salmeteroliryhmässä, 6,9 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 4,7 % salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä.

Salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, FP-ryhmässä tai lumeryhmässä (keskiarvo salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä oli 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, FP-ryhmässä 0,93 ja lumeryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 %:lla (95 % CI: 19–31 %; $p < 0,001$) verrattuna lumelääkkeeseen, 12 %:lla verrattuna salmeteroliin (95 % CI: 5–19 %, $p = 0,002$) ja 9 %:lla verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % CI: 1–16 %; $p < 0,024$). Salmeteroli ja flutikasonipropionaatti vähensivät pahenemisvaiheita merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, salmeteroli 15 % (95 % CI: 7–22 %; $p < 0,001$) ja flutikasonipropionaatti 18 % (95 % CI: 11–24 %; $p < 0,001$).

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kyselyllä mitattu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kaikilla vaikuttavaa ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä -3,1 yksikköä lumelääkkeeseen verrattuna (95 % CI: -4,1 – -2,1; $p < 0,001$). Salmeteroliin verrattuna se oli -2,2 yksikköä ($p < 0,001$) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna 1,2 yksikköä ($p = 0,017$). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkittävänä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittavaikutuksena kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % lumeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä (salmeterolin/flutikasonipropionaatin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde: 1,64, 95 % CI: 1,33–2,01; $p < 0,001$). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijaisesti keuhkokuumeesta johtuvien, hoidonaikeisten kuolemien määrä oli 7 lumeryhmässä, 9 salmeteroliryhmässä, 13 FP-ryhmässä ja 8 salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä. Luonnurmumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (5,1 % lumeryhmässä, 5,1 % salmeteroliryhmässä, 5,4 FP-ryhmässä ja 6,3 % salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä; riskisuhde salmeteroli/flutikasonipropionaatti vs. lumelääke oli 1,22, 95 % CI: 0,87–1,72, $p = 0,248$).

Lumekontrolloiduissa, yli 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että salmeterolin/flutikasonipropionaatin (50/500 mikrog) säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta ja kohtauslääkityksen käyttöä.

SCO40043- ja SCO100250-tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmillä tehtyjä toistotutkimuksia potilaille, joilla oli keuhkohtaumatauti ja joiden FEV1 oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita. Tutkimuksissa verrattiin salmeterolin/flutikasonipropionaatin (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa – annosta ei ole hyväksytty Euroopan unionissa keuhkohtaumataudin hoitoon) ja pelkän salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta keuhkohtaumataudin keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoidoksi suun kautta otettavaa kortikosteroidia ja/tai antibiootteja tai johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat avoimesti salmeteroli-/flutikasonipropionaattihoitoa (50/250 mikrog), jotta COPD:n lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutettuun tutkimushoitoon 52 viikon ajaksi. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 50/250 mikrogramman salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman COPD-lääkityksensä käytön lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita lukuun ottamatta. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (beeta-2-agonistien ja antikolinergien), ipratropium/salbutamoli-yhdistelmävalmisteiden, suun kautta otettavien β_2 -agonistien ja teofylliini- ja kofeiiniyhdistelmien käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Suun kautta otettavia kortikosteroideja ja antibiootteja sai käyttää (erityisten hoito-ohjeiden mukaan) keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden akuuttihoitoon. Potilaat käyttivät salbutamolia tarpeen mukaan tutkimusten ajan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 -hoitoa saaneilla oli merkitsevästi vähemmän keskivaikeita/vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita vuodessa kuin salmeterolihoitoa saaneilla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 pahenemisvaihetta potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58–0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 ja 1,59 pahenemisvaihetta potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58–0,83, $p < 0,001$). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vakavaan pahenemisvaiheeseen, suun kautta otettavaa kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV1-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat salmeteroli-/flutikasonipropionaattihoitolla (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) merkitsevästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Lääkitysten haittatapahtumaprofiilit olivat samanlaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeteroli-/flutikasonipropionaattihoitoa 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä salmeteroliryhmään verrattuna. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaalla (7 %) salmeteroli-/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ja 25 potilaalla (3 %) salmeterolia saaneessa ryhmässä. Salmeteroli-/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä raportoitu keuhkokuumeeseen lisääntynyt ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus, jota on raportoitu, kun käytössä on ollut salmeteroli-/flutikasonipropionaatti 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa TORCH-tutkimuksessa.

Salmeterolilla tehty kliininen astmamonikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

SMART oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 28 viikkoa kestänyt, USA:ssa rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus, jossa 13 176 potilasta sai salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) ja 13 179 potilasta sai lumelääkettä tavanomaisen astmalääkityksensä lisäksi. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja vaan muuta astmalääkitystä. Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö lähtötilanteessa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja henkeä uhkaavien tapahtumien kokonaismäärä.

SMART-tutkimuksen tärkeimmät löydökset: ensisijainen päätetapahtuma

Potilasryhmä	Ensisijaisten päätetapahtumien määrä/ potilaiden lukumäärä		Suhteellinen riski (95 % :n luottamusvälit)
	salmeteroli	lumelääke	
Kaikki potilaat	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Afroamerikkalaiset potilaat	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)

(Lihavoitu riski on tilastollisesti merkitsevä 95 %:n tasolla.)

SMART-tutkimuksen tärkeimmät löydökset, kun luokitteluperusteena on inhaloitavien steroidien käyttö lähtötilanteessa: toissijaiset päätetapahtumat

	Toissijaiset päätetapahtumat / potilaiden lukumäärä		Suhteellinen riski (95 % :n luottamusvälit)
	salmeteroli	lumelääke	
Hengitykseen liittyvät kuolemantapaukset			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Yhdistetyt astmaan liittyvät kuolemantapaukset tai henkeä uhkaavat tilanteet			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	16/6 127	13/6 138	1,24, (0,60; 2,58)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Astmaan liittyvät kuolemat			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	9/7 049	0/7 041	*

(*=ei voitu laskea, koska lumeryhmässä ei ollut tapauksia. Lihavoitu riski on tilastollisesti merkitsevä 95 %:n tasolla. Yllä olevassa taulukossa esitetyt erot toissijaisissa päätetapahtumissa olivat tilastollisesti merkitseviä koko potilasjoukossa.) Erot toissijaisissa päätetapahtumissa ”yhdistelmä kaikista kuolemista ja henkeä uhkaavista tapahtumista”, ”kuolema mistä tahansa syystä” ja ”sairaalahoito mistä tahansa syystä” eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko potilasjoukossa..

5.2 Farmakokinetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa on tarkasteltu erikseen.

Salmeteroli:

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Hoitovaikutus ei siten riipu plasman lääkepitoisuudesta. Salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen pieniä pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

Flutikasonipropionaatti:

Yhden inhaloidun flutikasonipropionaattiannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä koehenkilöissä on arviolta 5–11 % nimellisestä annoksesta ja riippuu käytetystä inhalaatiolaitteesta. Astma- tai keuhkohtaumapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoissa ja on aluksi nopeaa, mutta hidastuu sitten. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja ensikierron metabolian takia. Niellyn flutikasonipropionaatin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistus kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Flutikasonipropionaatille on ominaista suuri plasmapuhdistuma (1 150 ml/min), suuri jakautumistilavuus vakaassa tilassa (noin 300 l) ja noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytynyt ulosteesta.

Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäinen. Alle 5 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteeseen metaboliitteina ja muuttumattomana lääkeaineena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät todella suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Eläimille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei ilmeisesti kuitenkaan ole merkitystä ihmisille käytettäessä suositeltuja annoksia. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu alkio- ja sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joiden tiedetään liittyvän glukokortikoidien aiheuttamiin poikkeamiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Salmeson sisältää kahta lääkeainetta, jotka on pakattu Elpenhaler-inhalaattorissa säilytettävien, kerta-annoksen sisältävien folioliuskosten lääkesäiliöihin (läpipainoliuskoihin).

Folio suojelee inhalaatiojauhetta ilman vaikutukselta.

Jokainen annos on annosteltu kaksi lääkesäiliötä sisältävään läpipainoliuskaan.

Yksi kartonkipakkaus sisältää yhden Elpenhaler-inhalaattorin ja 60 läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 60 annosta

Yksi kartonkipakkaus sisältää yhden Elpenhaler-inhalaattorin, jossa on 30 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa, ja yhden ylimääräisen säilytyskotelon, jossa on 30 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 60 annosta.

Yksi kartonkipakkaus sisältää yhden Elpenhaler-inhalaattorin, jossa on 30 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 30 annosta (näytepakkaus).

Yksi kartonkipakkaus sisältää kolme Elpenhaler-inhalaattoria, joista jokaisessa on 60 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 180 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oikeanlaisen annostelun varmistamiseksi lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen tulisi näyttää potilaalle, miten inhalaattoria käytetään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

KÄYTTÖOHJEET JA Elpenhalerin KÄSITTELY

Elpenhaler-inhalaattorissa säilytettävien kerta-annosliuskosten (läpipainoliuskosten) lääkesäiliöt sisältävät kahta lääkettä. Seuraavassa annetaan potilaalle ohjeet siitä, miten nämä kaksi lääkettä otetaan oikein.

KUVAUS

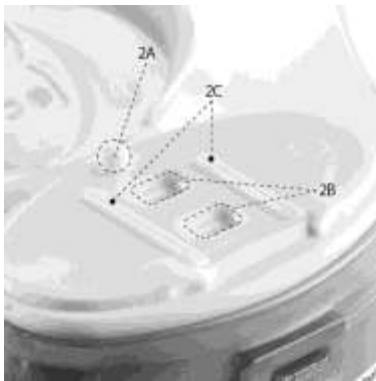
Elpenhaler on laite, jonka avulla voidaan inhaloita samanaikaisesti kahta jauhemaista lääkettä. Nämä kaksi lääkettä muodostavat yhden lääkeyhdistelmän. Lääkkeet on pakattu erityismuotoillun läpipainoliuskan kahteen lääkesäiliöön erilleen toisistaan. Läpipainoliuska sisältää yhden (1) annoksen lääkeyhdistelmää.



Elpenhaler koostuu kolmesta osasta:

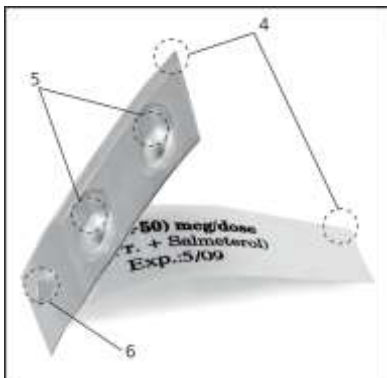
- suukappale ja sen suojus **(1)**;
- pinta **(2)**, jolle läpipainoliуска asetetaan (tukipinta);
- säilytyskotelo **(3)**, jossa läpipainoliuskoja säilytetään.

Osat ovat kiinni toisissaan ja voidaan avata erikseen.



Tukipinnassa on:

- kiinnityspiste **(2A)**, johon läpipainoliуска kiinnitetään;
- kaksi kuoppaa **(2B)**, joihin läpipainoliuskan lääkesäiliöt asetuvat;
- kaksi reunusta **(2C)**, jotka pitävät läpipainoliuskan oikeassa asennossa tukipinnalla.



Läpipainoliuskassa on:

- kaksi liuskaa **(4)**,
- kaksi lääkesäiliötä **(5)**, joista toinen sisältää salmeterolia ja toinen flutikasonipropionaattia;
- reikä **(6)**.

Elpenhaleerin KÄYTTÄMINEN

A. Laitteen valmisteleminen



- Avaa säilytyskotelo, ota yksi läpipainoliuska ja sulje säilytyskotelo uudelleen.



- Irrota suukappaleen suojus.
- Vapauta suukappale ja paina sitä taaksepäin, jolloin tukipinta paljastuu.
- Pitele läpipainoliuskaa kiiltävä pinta ylöspäin.
- Aseta liuska tukipinnan kiinnityspisteen kohdalle. Varmista, että liuska kiinnittyy hyvin kiinnityspisteeseen painamalla sitä hiukan.
- Liuskan kaksi lääkesäiliötä asettuvat tukipinnan reikiin, ja reunat pitävät liuskan oikeassa asennossa.



- Sulje suukappale ja vedä läpipainoliuskan ulos jäänyt osa irti. Annos on nyt valmis otettavaksi.

B. Annoksen ottaminen



Älä vie laitetta vielä suuhun.

- Puhalla kaikki ilma ulos keuhkoista. Älä hengitä laitteen suukappaletta päin.
- Vie Elpenhaler suuhun ja purista huulet tiukasti suukappaleen ympärille.
- Vedä hitaasti ja syvään henkeä suun kautta (ei nenän), kunnes keuhkot ovat täynnä.
- Pidätä hengitystä noin 5 sekuntia tai niin kauan kuin helposti pystyt, ja ota laite samalla pois suusta.
- Hengitä ulos ja jatka hengittämistä normaalisti.



- Avaa suukappale. Tarkista, että olet inhaloinut jauheet ja että läpipainoliuskan lääkesäiliöt ovat nyt tyhjä.
- Poista käytetty liuska ja siirry kohtaan C.

C. Laitteen puhdistus

- Pyyhi jokaisen käyttökerran jälkeen suukappale ja tukipinta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä. Älä käytä vettä laitteen puhdistamiseen.
- Sulje suukappale ja laita suojus paikoilleen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ELPEN Pharmaceutical Co.Inc 95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30089

30090

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.11.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.03.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.05.2018