

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmeterol/Fluticasone Wellnex 50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 43 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 432 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Vastaava mitattu annos on 50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi inhaloitu annos sisältää noin 13 milligrammaa laktoosia (monohydraattina). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Kiekonmuotoinen muovinen laite, jonka sisällä on folionauha. Folionauhassa on 60 yksittäisannosta. Yksittäisannos sisältää annosteltua valkoista tai luonnonvalkoista inhalaatiojauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Salmeterol/Fluticasone Wellnex on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

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

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salmeterol/Fluticasone Wellnex on tarkoitettu sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsivien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV₁ on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataatiokoetta) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin seurannassa, jotta heidän saamansa Salmeterol/Fluticasone Wellnex -annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja jotta annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Annos tulee asteittain pienentää pienimpään annokseen, jolla oireita voidaan hallita tehokkaasti. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Vaihtoehtoisesti jos potilas tarvitsee pitkävaikutteista β_2 -agonistia, voidaan Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta antaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tällöin annos on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin, ja aamulla, jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä.

Potilaille tulee antaa Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta vahvuutena, jonka sisältämä flutikasonipropionaattimäärä vastaa sairauden vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopiva annos β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelun annostus:

Astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret:

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

Lyhyttä hoitokokeilua Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteella voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille tai nuorille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmavirtauksen pienentymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa. Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja potilaan lääkitykseksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty aloitushoitona, silloin kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille.

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen vahvuus 50 mikrog/100 mikrog/annos ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa määrittää sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmä lääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Pediatriset potilaat

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käyttöä ei suositella alle 12 vuoden ikäisille lapsille. Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Aikuiset

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

Erityisryhmät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla tietoja.

Antotapa

Inhalaatioon.

Tarvittava perehdytys

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta on käytettävä oikein tehokkaan hoidon toteuttamiseksi. Kaikkia potilaita on kehotettava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan pakkausselosteessa kuvattuja käyttöohjeita. Lääkettä määräävän lääkärin tulee opettaa Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käyttö potilaille, etenkin sellaisille potilaille, jotka eivät ole käyttäneet tätä inhalaattoria ennen. Tällä varmistetaan, että potilas ymmärtää inhalaattorin oikean käytön.

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käytössä on kolme yksinkertaista vaihetta, jotka on kuvattu alla:

1. Annostelija avataan painamalla punaista turvalukkoa ja saatetaan käyttövalmiiksi kääntämällä tummanlilan väristä suukappaleen kantta, kunnes kuuluu naksahdus.
2. Potilaan pitää ensin hengittää sisään. Suukappale pannaan sen jälkeen suuhun ja huulet suljetaan sen ympärille. Annos inhaloidaan inhalaattorin kautta hengittämällä sisään tasaisesti ja syvään. Inhalaattori poistetaan sen jälkeen suusta ja potilaan on pidätettävä hengitystään noin 10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
3. Potilaan tulee sen jälkeen hengittää varovaisesti ulos ja sulkea inhalaattorin kansi, kunnes kuuluu naksahdus.

Potilasta on myös kehotettava huuhtelemaan suunsa jälkikäteen vedellä ja sylkemään vesi ulos ja/tai harjaamaan hampaansa inhaloinnin jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin vaikeutuminen

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuuttien astmaoireiden hoitoon. Tällaisia oireita varten potilaalla tulee olla nopea- ja lyhytvaikutteinen bronkodilaattori, jota potilasta on kehotettava pitämään aina mukanaan akuuttien astmakohtausten lievitystä varten.

Potilaille ei pidä aloittaa Salmeterol/Fluticasone Wellnex -lääkitystä pahenemisvaiheen aikana, eikä silloin, kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoidon aikana. Potilaita on kehotettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astmaoireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoidon aloittamisen jälkeen.

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

Äkillinen ja etenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen ja potilaan hoito on kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin tulee harkita kortikosteroidiannoksen suurentamista.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Pienintä Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen tehokasta annosta tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Keuhkohtaumatautipotilaiden pahenemisvaiheiden hoitoon käytetään tyypillisesti systeemisiä kortikosteroideja. Siksi potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pahenevat Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoidon aikana.

Hoidon lopettaminen

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

Varovaisuus tiettyjen sairauksien yhteydessä

Muiden kortikosteroideja sisältävien inhalaatiovalmisteiden tavoin erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta potilaille, joilla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi, tai sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulee aloittaa nopeasti tarvittaessa.

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Salmeterol/Fluticasone Wellnex voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää, sekä lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai sydänrytmin poikkeavuuksia ja potilaille, joilla on diabetes mellitus, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

Hyperglykemia

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulee hoitaa välittömästi. Tällöin Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käyttö tulee välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja muu hoito aloittaa tarvittaessa.

Beeta 2 -adrenoreseptorin agonistit

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Apuaineet

Salmeterol/Fluticasone Wellnex sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä ja sitä muistuttavat oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevan alaotsikon ”Pediatriset potilaat” kohdalta tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitavaa kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla astmaa voidaan hallita tehokkaasti.**

Lisämunuaiskuoren toiminta

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaiskuoren lamaan ja akuuttiin lisämunuaiskuoren kriisiin. Hyvin harvinaisina tapauksina on esiintynyt lisämunuaiskuoren lamaa ja akuuttia lisämunuaiskuoren kriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut vähintään 500 ja alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio tai nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulee harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin vaikutus minimoi yleensä oraalisteroidien käyttötarpeen, mutta oraalista steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneestä lisämunuaiskuoren toimintareservistä aiheutuva riski säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulee seurata säännöllisesti. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat myös olla riskiryhmässä. Heikentyneen lisämunuaiskuoren toiminnan mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaiskuoren vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärin konsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä tällaisen infektion kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen mahdolliset haitat. Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen kanssa lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QTc-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) esiintyvyyttä. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

Näköhäiriö

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulee harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi koriorietinopatia, joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käyttöä ei suositella alle 12 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.2).

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti vähintään 1000 mikrogrammaa vuorokaudessa) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmaantua varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat oireet, lisämunaaiskuoren vajaatoiminta, akuutti lisämunaaiskuoren kriisi ja lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle tulee harkita lähetettävä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitua kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Inhaloitavan kortikosteroidin annos tulee pienentää pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pidetään tehokkaasti hallinnassa.**

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulee välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä. β_2 -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astmakohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

Muiden beeta-adrenergisten lääkevalmisteiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus.

Flutikasonipropionaatti

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

Terveille tutkittaville intranasaalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi CYP 3A4:n estäjä), jota annettiin 100 mg kahdesti vuorokaudessa, lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti.

Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloitavan flutikasonipropionaatin osalta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa oletetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien lisääntyneen haittavaikutusriski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa hieman vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Samanaikaisen käytön yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itrakonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa sekä kohtalaisten CYP3A:n estäjien, kuten erytromysiinin, kanssa oletetaan myös suurentavan systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

Salmeteroli

Voimakkaat CYP 3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan lisäsi salmeterolialtistusta plasmassa merkittävästi (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QTc-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) ilmaantuvuuden lisääntymiseen verrattuna salmeterolin tai ketokonatsolin käyttöön yksinään (ks. kohta 4.4).

Verenpaineessa, pulssissa ja veren glukoosi- ja kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista toistuvilla annoksilla.

Ketokonatsolin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti

lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP 3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

Kohtalaiset CYP 3A4:n estäjät

Erytromysiiniin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 6 vuorokauden ajan lisäsi salmeteroliaaltistusta hieman muttei tilastollisesti merkitsevästi (1,4-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikoidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoitoa raskaana oleville naisille tulee harkita vain, jos odotettu 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.

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

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Koska Salmeterol/Fluticasone Wellnex sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, sen voidaan odottaa aiheuttavan samantyyppisiä ja -asteisia haittavaikutuksia kuin kumpaakin lääkeainetta yksin käytettäessä. Näiden kahden lääkeaineen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita,

ylimääräisiä haittavaikutuksia.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: 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 esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutusten yleisyydet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Lumelääkeryhmissä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

| Kohde-elin | Haittavaikutus | Yleisyys |
|-------------------------------|---|--------------------------------|
| Infektiot | Suun ja nielun kandidiaasi | Yleinen |
| | Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla) | Yleinen ^{1,3,5} |
| | Keuhkoputkitulehdus | Yleinen ^{1,3} |
| | Ruokatorven kandidiaasi | Harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti: | |
| | Ihon yliherkkyysoireet | Melko harvinainen |
| | 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 oireyhtymää muistuttavat oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen | Harvinainen ⁴ |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hypokalemia | Yleinen ³ |
| | Hyperglykemia | Melko harvinainen ⁴ |
| Psykkiset häiriöt | Ahdistuneisuus | Melko harvinainen |
| | Unihäiriöt | Melko harvinainen |
| | Käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla) | Harvinainen |
| | Masentuneisuus, aggressiivisuus (erityisesti lapsilla) | Tuntematon |
| Hermosto | Päänsärky | Hyvin yleinen ¹ |
| | Vapina | Melko harvinainen |
| Silmät | Kaihi | Melko harvinainen |
| | Glaukooma | Harvinainen ⁴ |
| | Näön hämärtyminen | Tuntematon ⁴ |
| Sydän | Sydämentykytys | Melko harvinainen |
| | Takykardia | Melko harvinainen |

| | | |
|--|---|------------------------------|
| | Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys) | Harvinainen |
| | Eteisvärinä | Melko harvinainen |
| | Angina pectoris | Melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Nasofaryngiitti | Hyvin yleinen ^{2,3} |
| | Kurkun ärsytys | Yleinen |
| | Käheys/dysfonia | Yleinen |
| | Sinuiitti | Yleinen ^{1,3} |
| | Paradoksinen bronkospasmi | Harvinainen ⁴ |
| Iho ja ihonalainen kudus | Kontuusio | Yleinen ^{1,3} |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Lihaskouristelu | Yleinen |
| | Tapaturmaiset murtumat | Yleinen ^{1,3} |
| | Nivelsärky | Yleinen |
| | Lihassärky | Yleinen |

1 Raportoitiin yleisesti lumelääkeryhmissä

2 Raportoitiin hyvin yleisesti lumelääkeryhmissä

3 Raportoitiin keuhkohtaumatautia koskevassa tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa

4 Ks. kohta 4.4

5 Ks. kohta 5.1

Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

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

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulee hoitaa välittömästi. Tällöin Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen käyttö tulee välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja muu hoito aloittaa tarvittaessa.

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa joillakin potilailla äänen käheyttä sekä suun, nielun ja harvinaisissa tapauksissa ruokatorven kandidiaasia (sammasta). Sekä äänen käheyteen että suun ja nielun kandidiaasiin voi auttaa suun huuhtominen vedellä ja/tai hampaiden harjaaminen valmisteen käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla sienilääkkeillä Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoitoa keskeyttämättä.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä ja sitä muistuttavat oireet, lisämunaiskuoren vajaatoiminta ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapsilla saattaa myös esiintyä ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käytöksen muutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuutta ja ärtyneisyyttä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien vaikuttavien aineiden yliannostuksesta on annettu erikseen alla.

Salmeteroli

Salmeterolin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoito joudutaan keskeyttämään lääkevalmisteen β -agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokalemiaa saattaa myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata. Korvaavan kaliumin antamista tulee harkita.

Flutikasonipropionaatti

Akuutti: Suositeltuja suurempien flutikasonipropionaattiannosten akuutti inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan väliaikaiseen suppressionoon. Hätätoimenpiteet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa plasman kortisolipitoisuuden mittausten perusteella.

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Lisämunuaiskuoren toimintaa tulee seurata ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla aloittaa, jos se on tarpeellista. Kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa, hoitoa tulee jatkaa inhaloitavalla kortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan. Ks. kohta 4.4: lisämunuaiskuoren laman riski.

Sekä akuuteissa että kroonisissa flutikasonipropionaatin yliannostustapauksissa Salmeterol/Fluticasone Wellnex -hoitoa tulee jatkaa oireiden hallitsemiseksi 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

Salmeterol/Fluticasone Wellnex sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Kummankin vaikuttavan aineen vaikutusmekanismit on kuvattu alla.

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) β_2 -adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä

sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exosite).

Salmeteroli saa aikaan pidemmän (vähintään 12 tuntia kestävä) keuhkoputkien laajenemisen kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien suositusannokset.

Flutikasonipropionaatti:

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suositusannokset saavat keuhkoissa aikaan anti-inflammatorisen glukokortikoidivaikutuksen, jolloin astman oireet ja pahenemisvaiheet lievittyvät vähemmällä haittavaikutuksilla kuin käytettäessä systeemisesti annettavia kortikosteroideja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Jäljempänä kuvatut tutkimukset (GOAL, TORCH ja SMART) tehtiin tällä samalla kiinteällä annosyhdistelmällä, salmeteroliksi-nafoaattilla ja flutikasonipropionaatilla, mutta niissä tutkittiin aiemmin myyntiluvan saanutta valmistetta. Kuvattuja tutkimuksia ei tehty Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteella.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatilla suoritettavat kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehoa astman hallinnassa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaattiin). Tutkimukseen osallistui 3 416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin *täysin hallintaan*** tai tutkimuslääkeannos oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL-tutkimus osoitti, että salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla potilailla. Lisäksi salmeteroli/flutikasonipropionaattia käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä inhaloitavan kortikosteroidin annoksella.

Astman *hyvä hallinta** saavutettiin nopeammin salmeteroli/flutikasonipropionaatilla kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa* 50 %:lla potilaista, oli 16 päivää salmeteroli/flutikasonipropionaattia saavien ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saavien ryhmässä. Alaryhmissä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeteroli/flutikasonipropionaattia saavilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saavilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

| Niiden potilaiden prosenttiosuudet, joiden astma saatiin hyvään hallintaan* (WC) ja täysin hallintaan** (TC) 12 kuukauden aikana | | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Lääkitys ennen tutkimusta | Salmeteroli/FP | | FP | |
| | WC | TC | WC | TC |
| Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (\leq 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia ($>$ 500–1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

* Hyvässä hallinnassa oleva astma: oireistemäärä suurempi kuin 1 enintään 2 päivän ajan (oireistemäärän 1

määritelmä: oireita esiintyi lyhytkestoisesti kerran päivässä), lyhytvaikutteisen beeta-agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräilyä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia.

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

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

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 318 iältään ≥ 18 -vuotiasta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta, arvioitiin salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli/flutikasonipropionaatin vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan johti pieneen kasvuun beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä (vapina: 1 potilas [1 %] vs. 0, sydämentykytys: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], lihaskouristukset: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) ja samankaltaiseen kortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuuteen (esim. suun kandidiaasi: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], äänen käheys: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon vuorokaudessa. Pieni β -agonisteihin liittyvien haittatapahtumien lisääntyminen on otettava huomioon, jos harkitaan salmeteroli/flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen suurentamista.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatilla suoritettavat kliiniset keuhkohtaumatautitutkimukset

TORCH oli keuhkohtaumatautipotilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa arvioitiin hoidon vaikutusta kaikista syistä aiheutuviin kuolemiin salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiojauheella, jota annettiin 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeteroli-inhalaatiojauheella, jota annettiin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatti (FP) -inhalaatiojauheella, jota annettiin 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, tai lumelääkkeellä.

Keuhkohtaumatautipotilaat, joilla lähtötilanteen FEV₁ ennen bronkodilataatiokoetta oli < 60 % viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun lääkehoitoon. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää tavanomaisia keuhkohtaumataudin hoitoja paitsi muita inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden elossaolo 3 vuoden kohdalla arvioitiin, riippumatta siitä olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen 3 vuoden kohdalla salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja lumelääkkeen välisessä vertailussa.

| | Lumelääke N = 1524 | Salmeteroli 50 N = 1521 | FP 500 N = 1534 | Salmeteroli/ flutikasoni- propionaatti 50/500 N = 1533 |
|---|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| Kaikista syistä aiheutuneet kuolemat vuoden 3 päätyttyä | | | | |
| Kuolemien lukumäärä (%) | 231 (15,2 %) | 205 (13,5 %) | 246 (16,0 %) | 193 (12,6 %) |
| Riskisuhde vs. lumelääke (luottamusväli) p-arvo | -- | 0,879 (0,73–1,06) 0,180 | 1,060 (0,89–1,27) 0,525 | 0,825 (0,68–1,00) 0,052 ¹ |

| | | | | |
|---|----|-------------------------------|-------------------------------|----|
| Riskisuhde salmeteroli/flutikasoni -propionaatti 50/500 vs. komponentit (luottamusväli) p-arvo | -- | 0,932 (0,77–1,13) 0,481 | 0,774 (0,64–0,93) 0,007 | -- |
| ¹ P-arvo ei merkitsevä, tarkistettuna kahdessa ensisijaisen tehon välianalyysissä tupakointistatuksen mukaan (log rank-analyysi) | | | | |

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

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

Salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän keskivaikeita tai vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, flutikasonipropionaattiryhmässä tai lumelääkeryhmässä (keskiarvo salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, flutikasonipropionaattiryhmässä 0,93 ja lumelääkeryhmässä 1,13). Tämä vastaa keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen (95 %:n luottamusväli: 19–31 %; $p < 0,001$), 12 %:lla verrattuna salmeteroliin (95 %:n luottamusväli: 5–19 %, $p = 0,002$) ja 9 %:lla verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 %:n luottamusväli: 1–16 %; $p = 0,024$). Salmeteroli ja flutikasonipropionaatti vähensivät merkitsevästi pahenemisvaiheiden määriä verrattuna lumelääkkeeseen; salmeteroli vähensi niitä 15 %:lla (95 %:n luottamusväli: 7–22 %; $p < 0,001$) ja flutikasonipropionaatti 18 %:lla (95 %:n luottamusväli: 11–24 %; $p < 0,001$).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu, joka mitattiin SGRQ-kyselyllä (St George's Respiratory Questionnaire), parani kaikilla vaikuttavaa ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeteroli/flutikasonipropionaattia käytettäessä –3,1 yksikköä lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli: –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 % lumelääkeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä (salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde: 1,64, 95 %:n luottamusväli: 1,33–2,01; $p < 0,001$). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijaisesti keuhkokuumeesta johtuvien kuolemien määrä oli 7 lumelääkeryhmässä, 9 salmeteroliryhmässä, 13 flutikasonipropionaattiryhmässä ja 8 salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä (5,1 % lumelääkeryhmässä, 5,1 % salmeteroliryhmässä, 5,4 flutikasonipropionaattiryhmässä ja 6,3 % salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä; salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde: 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,87–1,72, $p = 0,248$).

Lumekontrolloiduissa 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että salmeteroli/flutikasonipropionaatin 50/500 mikrogramman vahvuuden säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta ja oireita lievittävän lääkityksen käyttöä.

Tutkimukset SCO40043 ja SCO100250 olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmillä toteutettuja toistotutkimuksia potilaille, joilla oli keuhkohtaumatauti ja joiden FEV₁ oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita.

Tutkimuksissa verrattiin salmeteroli/flutikasonipropionaatin (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa; tätä annosta ei ole hyväksytty Euroopan Unionissa keuhkohtaumataudin hoitoon) ja pelkän salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta keskivaikeiden/vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoitoa oraalisilla kortikosteroideilla ja/tai antibiooteilla tai joka johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon avoin aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa, jotta keuhkohtaumataudin lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutettuun tutkimuslääkehoitoon 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogramman annoksella (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeterolia (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman keuhkohtaumataudin lääkityksensä lukuun ottamatta lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (β_2 -agonistien ja antikolinergien), salbutamoli/ipratropiumi-yhdistelmävalmisteiden, oraalisten β_2 -agonistien ja teofylliinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Oraaliset kortikosteroidit ja antibiootit käytettynä erityisten hoito-ohjeiden mukaan sallittiin keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon. Potilaat käyttivät salbutamolia tarpeen mukaan koko 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 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,58–0,83, $p < 0,001$). Toissijaisten tehomittarien (aika ensimmäiseen keskivaikeaan/vaikeaan pahenemisvaiheeseen, oraalista kortikosteroidihoitoa vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV₁-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneilla merkitsevästi parempia kuin pelkkää salmeterolia saaneilla. Lääkitysten haittavaikutusprofiilit olivat samankaltaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten ja tunnettujen paikallisten haittavaikutusten (kandidiaasin ja dysfonian) suurempaa ilmaantuvuutta salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä verrattuna salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaalla (7 %) salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 mikrogrammaa -ryhmässä ja 25 potilaalla (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 mikrogrammaa -ryhmässä raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus TORCH-tutkimuksessa, jossa annettiin salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

Astma

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART)

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) oli 28 viikkoa kestävä Yhdysvalloissa tehty tutkimus, jossa arvioitiin salmeterolin turvallisuutta tavanomaisen astmalääkityksen lisänä lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimukseen osallistui aikuisia ja nuoria potilaita. Vaikka päätapahtumassa, joka oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien yhteislukumäärä, ei ollut merkitseviä eroja, tutkimus osoitti astmaan liittyvien kuolemien lisääntyneen merkitsevästi salmeterolia saaneilla potilailla (13 176:n salmeterolilääkitystä saaneen potilaan ryhmässä oli 13 kuolemantapausta, kun taas 13 179:n lumelääkettä saaneen potilaan ryhmässä kuolemantapausta oli 3). Tutkimusta ei oltu suunniteltu arvioimaan inhaloitavien kortikosteroidien samanaikaisen käytön vaikutusta, ja vain 47 % koehenkilöistä ilmoitti lähtötilanteessa käyttävänsä inhaloitavaa kortikosteroideja.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuus ja teho astman hoidossa pelkkään

flutikasonipropionaattiin verrattuna

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuuden ja tehon vertaamista varten tehtiin kaksi 26 viikkoa kestävää monikeskustutkimusta. Toiseen osallistui aikuisia ja nuoria tutkittavia (AUSTRI-tutkimus) ja toiseen 4–11 vuoden ikäisiä lapsipotilaita (VESTRI-tutkimus). Molempiin tutkimuksiin osallistuvilla tutkittavilla oli keskivaikea tai vaikea jatkuva astma sekä astmaan liittyvä sairaalahoitojakso tai astman pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmää (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) ja pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia (flutikasonipropionaatti) käyttävien potilaiden hoidon aikaisia vakavia astmaan liittyviä tapahtumia (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio ja kuolema) non-inferiority-asetelmassa. Tutkimusten toissijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida, oliko hoito pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmällä (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) parempi kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasonipropionaatti) vaikeiden astman pahenemisvaiheiden kannalta (vaikeaksi astman pahenemisvaiheeksi määriteltiin tilanne, jossa astman vaikeutuminen edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä vähintään 3 päivän ajan tai potilaan sairaalahoitoa tai päivystyskäyntiä johtuen astmasta, jonka hoito edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä).

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. Molemmista tutkimuksista saavutettiin tavoite (non-inferiority) turvallisuuden ensisijaisen päätapahtuman osalta (ks. alla oleva taulukko).

Vakavat astmaan liittyvät tapahtumat 26 viikon AUSTRI- ja VESTRI-tutkimuksissa

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|---|---|--|---|--|
| | Salmeteroli-flutikasonipropionaatti (n = 5 834) | Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 5 845) | Salmeteroli-flutikasonipropionaatti (n = 3 107) | Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 3 101) |
| Yhdistetty päätapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) | 27 (0,9 %) | 21 (0,7 %) |
| Salmeteroli-flutikasonipropionaatin/flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 %:n luottamusväli) | 1,029 (0,638–1,662) ^a | | 1,285 (0,726–2,272) ^b | |
| Kuolema | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astmaan liittyvä sairaalahoito | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotrakeaalinen intubaatio | 0 | 2 | 0 | 0 |

^a Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,0, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

^b Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,675, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

Toissijaisen tehon päätapahtuman osalta ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen kuluvan ajan

havaittiin lyhenevän salmeteroli-flutikasonipropionaattihoiossa verrattuna flutikasonipropionaattihoioon molemmissa tutkimuksissa. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä:

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|---|--|---|--|
| | Salmeteroli-flutikasonipropionaatti (n = 5 834) | Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 5 845) | Salmeteroli-flutikasonipropionaatti (n = 3 107) | Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 3 101) |
| Tutkittavat, joilla esiintyi astman pahenemisvaihe | 480 (8 %) | 597 (10 %) | 265 (9 %) | 309 (10 %) |
| Salmeteroli-flutikasonipropionaatin/ flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 %:n luottamusväli) | 0,787 (0,698, 0,888) | | 0,859 (0,729, 1,012) | |

Pediatriset potilaat

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.2). Alla kuvatut tutkimukset koskevat pienempää kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen annosta ja ne tehtiin aiemmin myyntiluvan saaneella valmisteella. Kuvattuja tutkimuksia ei tehty Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteella.

SAM101667-tutkimuksessa, johon osallistui 158 oireista astmaa sairastavaa 6–16-vuotiasta lasta, salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä todettiin yhtä tehokkaaksi oireiden hallinnan ja keuhkotoiminnan suhteen kuin flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistaminen. Tutkimusta ei oltu suunniteltu tutkimaan vaikutusta astman pahenemisvaiheisiin.

12 viikon pituisessa tutkimuksessa 4–11-vuotiailla lapsilla (n = 257), joita hoidettiin joko salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/100:lla kahdesti vuorokaudessa tai salmeterolin 50 mikrogramman annoksella + flutikasonipropionaatin 100 mikrogramman annoksella kahdesti vuorokaudessa. Molemmissa hoitoryhmissä uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) parani 14 %, oireipisteet paranivat ja salbutamoli-kohtauslääkkeen käyttö väheni. Hoitoryhmät eivät eronneet toisistaan myöskään turvallisuusparametrien suhteen.

Toisessa 12 viikon pituisessa tutkimuksessa satunnaistettiin rinnakkaisryhmiin jatkuvaa astmaa sairastavia 4–11-vuotiaita lapsia (n = 203), jotka oireilivat inhaloitavassa kortikosteroidihoiossa. Tutkimuksessa tutkittiin ensisijaisesti turvallisuutta. Lapset saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/100 mikrogrammaa) tai pelkkää flutikasonipropionaattia (100 mikrogrammaa) kahdesti vuorokaudessa. Kaksi salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista ja viisi flutikasonipropionaattia saaneista potilaista lopetti tutkimukseen osallistumisen astman pahenemisen vuoksi. Kahdentoista viikon jälkeen yhdelläkään lapsella kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut poikkeavan alhaista 24 tunnin kortisolin eritystä virtsaan. Hoitoryhmien turvallisuusprofiilien välillä ei ollut muitakaan eroja.

Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa, jossa käytettiin iso-britannialaisia sähköisiä potilaskertomuksia, arvioitiin merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskiä ryhmässä, joka oli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunut pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille tai inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, verrattuna ryhmään, joka oli altistunut inhaloitaville kortikosteroidivalmisteille, jotka eivät sisältäneet flutikasonipropionaattia. Tutkimuksessa ei käytetty lumelääkevertailua.

Astmakohortissa, jossa oli mukana 5 362 ensimmäisellä raskauskolmanneksella inhaloitavalle kortikosteroidille altistunutta raskautta, todettiin 131 merkittävää synnyntäistä epämuodostumaa. 1 612 tapauksista (30 %) oli altistunut flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnyntäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittäväälle synnyntäiselle epämuodostumalle oli keskivaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,1 (95 %:n luottamusväli: 0,5–2,3) ja huomattavaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,2 (95 %:n luottamusväli: 0,7–2,0), kun flutikasonipropionaatille altistuneita verrattiin flutikasonipropionaattia sisältämättömille inhaloitaville kortikosteroideille altistuneisiin. Merkittävien synnyntäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnyntäisten epämuodostumien absoluuttinen riski kaikissa astman vaikeusasteissa vaihteli välillä 2,0–2,9 sataa flutikasonipropionaatille altistunutta raskautta kohti, mikä on verrattavissa yleislääketieteen tutkimustietokantaan (General Practice Research Database) perustuviin tutkimustuloksiin, jotka käsittivät 15 840 astmahoidolle altistumatonta raskautta (2,8 merkittävää synnyntäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

5.2 Farmakokinetiikka

Kummankin lääkeaineen farmakokinetiikkaa voidaan tarkastella erikseen.

Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Plasman lääkepitoisuudella ei sen vuoksi ole merkitystä hoitovaikutuksen arvioinnissa. Lisäksi salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun vaikuttavan aineen pitoisuudet plasmassa ovat pieniä (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) ja siten niitä on teknisesti vaikea määrittää.

Flutikasonipropionaatti

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveillä henkilöillä on noin 5–11 %, inhalaattorista riippuen. Systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonipropionaatille on havaittu olevan vähäisempää astma- ja keuhkohtaumatautipotilailla.

Imeytyminen

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja suuren ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi niellyn flutikasonin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistus kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Jakautuminen

Flutikasonipropionaatille on ominaista suuri plasmapuhdistuma (1 150 ml/min) ja vakaan tilan jakautumistilavuus (noin 300 l) sekä noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla sytokromi P450 -entsyymien CYP 3A4 avulla inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löydetty ulosteesta.

Eliminaatio

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

Pediatriset potilaat

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.2). Alla kuvatut tutkimukset koskevat pienempää kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen annosta ja ne tehtiin aiemmin myyntiluvan saaneella valmisteella. Kuvattuja tutkimuksia ei tehty Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmisteella.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi perustui tietoihin yhdeksästä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin eri inhalaatiolaitteita (jauheinhalaattoria ja annossumutinta) ja joihin osallistui 350 astmapotilasta iältään 4–77 vuotta (potilaista 174 oli 4–11-vuotiaita). Tulosten mukaan systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli suurempi salmeteroli/flutikasoni-jauheinhalaattorilla (50/100 mikrog) hoidon kuin flutikasonipropionaattijauheinhalaattorilla (100 mikrog) hoidon jälkeen.

Geometrinen keskiarvo (90 %:n luottamusväli) salmeteroli/flutikasonipropionaatti-jauheinhalaattorin ja flutikasonipropionaattijauheinhalaattorin vertailussa lapsilla sekä nuorilla/aikuisilla.

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

21 vuorokautta kestäneen salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattori 25/50 mikrog -hoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkkeen kanssa tai ilman) tai salmeteroli/flutikasonipropionaattijauheinhalaattori 50/100 mikrog -hoidon (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta arvioitiin 31:llä 4–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli lievä astma. Systeeminen altistus salmeterolille oli samankaltainen salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattorilla, salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattorilla tilajatkkeen kanssa ja salmeteroli/flutikasonipropionaattijauheinhalaattorilla (126 pg×h/ml [95 %:n luottamusväli: 70, 225], 103 pg×h/ml [95 %:n luottamusväli: 54, 200], 110 pg×h/ml [95 %:n luottamusväli: 55, 219]). Systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli samankaltainen salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattorilla tilajatkkeen kanssa (107 pg×h/ml [95 %:n luottamusväli: 45,7, 252,2]) ja salmeteroli/flutikasonipropionaattijauheinhalaattorilla (138 pg×h/ml [95 %:n luottamusväli: 69,3, 273,2]), mutta pienempi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattorilla (24 pg×h/ml [95 %:n luottamusväli: 9,6, 60,2]).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ihmisellä liittyvät suurten annosten liiallisiin farmakologisiin vaikutuksiin. Eläinkokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä glukokortikoidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmiselle käytettäessä suositeltuja annoksia. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Kun molempia lääkkeitä annettiin samanaikaisesti rotille, napavaltimon siirtymän ja takaraivoluun epätäydellisen luutumisen ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksiinifoaatilla ja flutikasonipropionaatilla ei kummallakaan ole havaittu viitteitä mahdollisesta genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitovalkuuta).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Inhalaatiojauhe on folionauhassa, jonka alapuoli on alumiini/OPA/PVC:tä ja yläpuoli repäistävä PETP-kalvo-/paperi-/PVC-folio. Folionauha on kiekonmuotoisen valkoisen muovisen inhalaatiolaitteen sisällä, jossa on tummanlilan värinen (50/500 mikrog), sivuun käännettävä suukappaleen kansi ja punainen turvalukko.

Inhalaattori on pakattu kolminkertaisen laminoidun foliopussin sisään, joka koostuu polyesteri-/ADH-/alumiini-/ADH-/polyeteenikalvosta.

Pakkauskoot:

1 × 60 annosta Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Salmeterol/Fluticasone Wellnex -valmistetta käytettäessä inhalaatiolaitteesta vapautuu jauhetta, joka hengitetään keuhkoihin. Salmeterol/Fluticasone Wellnex -laitteen annoslaskin ilmoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä. Ks. tarkat käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Wellnex GmbH
Schillerstr. 2
D-89077 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36309

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.09.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol/Fluticasone Wellnex 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild inhalation ger en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) på 43 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 432 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avdelad dos på 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje avgiven dos innehåller cirka 13 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Inhalator av formgjuten plast som innehåller en folieremsa med 60 regelbundet placerade blister.

Varje blister innehåller en avdelad dos med vitt till benvitt inhalationspulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Salmeterol/Fluticasone Wellnex är avsett för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och vid behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -agonist
- eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Salmeterol/Fluticasone Wellnex är avsett för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett FEV₁ < 60 % av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska

endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.** Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -agonist titreras till Salmeterol/Fluticasone Wellnex givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ska dosen ges på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen

Salmeterol/Fluticasone Wellnex kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos på 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat använt som initial underhållsbehandling när en eller två av kriterierna för svårighetsgrad saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter.

Salmeterol/Fluticasone Wellnex är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Salmeterol/Fluticasone Wellnex i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Pediatrisk population

Salmeterol/Fluticasone Wellnex rekommenderas inte för barn under 12 år. Säkerhet och effekt för Salmeterol/Fluticasone Wellnex för barn under 12 år har inte fastställts.

KOL

Vuxna:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen

Speciella patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion.

Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Administreringssätt

Användning för inhalation

Instruktion

Salmeterol/Fluticasone Wellnex måste användas på rätt sätt för att behandlingen ska vara effektiv. Alla patienter ska instrueras att noggrant läsa bipacksedeln och följa de instruktioner för användning av läkemedlet som beskrivs i bipacksedeln. Alla patienter måste utbildas av hälso- och sjukvårdspersonal i hur Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska användas, särskilt om det är första gången patienten använder denna inhalator. Detta görs för att säkerställa att patienten vet hur inhalatorn används på rätt sätt.

Salmeterol/Fluticasone Wellnex används i tre enkla steg som beskrivs nedan:

1. Inhalatorn öppnas genom att trycka ned den röda knappen och en dos aktiveras genom att skjuta munstyckets mörklila lock tills ett klickljud hörs.
2. Patienten måste först andas ut. Munstycket placeras därefter i munnen och läpparna sluts kring det. Dosen kan sedan inhaleras genom inhalatorn med en jämn och djup inandning. Inhalatorn tas sedan bort från munnen och patienten måste hålla andan i cirka 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt.
3. Patienten måste därefter instrueras att försiktigt andas ut och stänga inhalatorns lock tills ett klickljud hörs.

Patienterna måste också instrueras att efteråt skölja munnen med vatten och spotta ut och/eller borsta tänderna efter inhalationen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försämrad sjukdom

Salmeterol/Fluticasone Wellnex är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter påbörjad behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex.

Ökat behov av användning av symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons på symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad kontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider

bör övervägas.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Salmeterol/Fluticasone Wellnex. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas (se avsnitt 4.2).

För KOL-patienter med exacerbationer är behandling med systemiska kortikosteroider vanligtvis indicerat, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Salmeterol/Fluticasone Wellnex.

Upphörande av behandlingen

Behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska inte avbrytas plötsligt hos patienter med astma på grund av risk för exacerbation. Behandlingen ska titreras ned under övervakning av läkare. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Försiktighet vid vissa sjukdomar

Som med övriga inhaleda läkemedel som innehåller kortikosteroider ska Salmeterol/Fluticasone Wellnex ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

Kardiovaskulära effekter

I sällsynta fall kan Salmeterol/Fluticasone Wellnex orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller hjärtrytmrubbningar och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, okorrigerad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med känd diabetes mellitus.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska då omedelbart sättas ut. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

β_2 -adrenerg receptoragonist

De farmakologiska biverkningarna av β_2 -agonistbehandling som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Hjälpämnen

Salmeterol/Fluticasone Wellnex innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrisk population nedan för information om de systemiska effekterna av inhalede kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.**

Binjurarnas funktion

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris även inträffat vid doser mellan 500 och 1 000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotoni, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemiska kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Dessa patienter bör därför behandlas med särskild försiktighet och binjurebarkfunktionen övervakas regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer och adekvat kortikosteroidbehandling övervägas. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalede kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Interaktioner med övriga läkemedel

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas, såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med

andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av ketokonazol givet systemiskt, ger en signifikant ökad systemisk exponering för salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör därför undvikas, såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för oönskade systemiska effekter av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Pediatrisk population

Salmeterol/Fluticasone Wellnex rekommenderas inte för användning till barn under 12 år (se avsnitt 4.2).

Barn < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen $\geq 1\ 000$ mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämrad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman.**

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

β -adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva betablockerare ska undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -agonistbehandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra β -adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage-metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner medierade av flutikasonpropionat är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant.

Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol ökade exponeringen av flutikasonpropionat med 150 % efter en enstaka inhalation. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itraconazol, läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potent CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation av 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalveringstiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex: itraconazol, telitromycin och ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation av 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon allvarlig biverkning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data för människa. Djurstudier har emellertid inte visat några effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertiliteten.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fostertoxicitet/neonatal toxicitet förknippad med salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Salmeterol/Fluticasone Wellnex om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat som behövs för att bibehålla adekvat astmakontroll eftersträvas.

Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos digivande råttor.

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Salmeterol/Fluticasone Wellnex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom Salmeterol/Fluticasone Wellnex innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och svårighetsgrad av biverkningar förväntas som finns rapporterade för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar.

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

| Organsystem | Biverkningar | Frekvens |
|-------------------------------|--|--------------------------|
| Infektioner och infestationer | Candidainfektion i munhåla och svalg | Vanliga |
| | Pneumoni (hos KOL-patienter) | Vanliga ^{1,3,5} |
| | Bronkit | Vanliga ^{1,3} |
| | Candidainfektion i esofagus | Sällsynta |
| Immunsystemet | Överkänslighetsreaktioner i form av: | |
| | Kutana överkänslighetsreaktioner | Mindre vanliga |
| | Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) | Sällsynta |
| | Andningssymtom (dyspné) | Mindre vanliga |
| | Andningssymtom (bronkospasm) | Sällsynta |
| | Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk | Sällsynta |

| Organsystem | Biverkningar | Frekvens |
|---|---|----------------------------------|
| | chock | |
| Endokrina systemet | Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet | Sällsynta ⁴ |
| Metabolism och nutrition | Hypokalemi | Vanliga ³ |
| | Hyperglykemi | Mindre vanliga ⁴ |
| Psykiska störningar | Oro | Mindre vanliga |
| | Sömnsvårigheter | Mindre vanliga |
| | Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) | Sällsynta |
| | Depression, aggression (främst hos barn) | Ingen känd frekvens |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Mycket vanliga ¹ |
| | Tremor | Mindre vanliga |
| Ögon | Katarakt | Mindre vanliga |
| | Glaukom | Sällsynta ⁴ |
| | Dimsyn | Ingen känd frekvens ⁴ |
| Hjärtat | Palpitationer | Mindre vanliga |
| | Takykardi | Mindre vanliga |
| | Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) | Sällsynta |
| | Förmaksflimmer | Mindre vanliga |
| | Kärlkramp | Mindre vanliga |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Nasofaryngit | Mycket vanliga ^{2,3} |
| | Halsirritation | Vanliga |
| | Heshet/dysfoni | Vanliga |
| | Sinuit | Vanliga ^{1,3} |
| | Paradoxal bronkospasm | Sällsynta ⁴ |
| Hud och subkutan vävnad | Blåmärken | Vanliga ^{1,3} |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Muskelkramp | Vanliga |
| | Traumatiska frakturer | Vanliga ^{1,3} |
| | Artralgi | Vanliga |
| | Myalgi | Vanliga |

¹ Rapporteras frekvent i placebogruppena

² Rapporteras mycket frekvent i placebogruppena

³ Rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie

⁴ Se avsnitt 4.4

⁵ Se avsnitt 5.1

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av β_2 -agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats, men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning och andfåddhet efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Wellnex ska avbrytas omedelbart och patienten bedömas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och sällsynt i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan minskas genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att Salmeterol/Fluticasone Wellnex använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande svampmedel under fortsatt behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex.

Pediatrisk population

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och förändringar i beteendet, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med Salmeterol/Fluticasone Wellnex saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan.

Salmeterol

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex måste avbrytas på grund av överdosering av β -agonistkomponenten, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör serumkaliumnivåerna övervakas. Kaliumbehandling bör övervägas.

Flutikasonpropionat

Akut överdosering: Doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation: Binjurefunktionen bör övervakas och

behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Salmeterol/Fluticasone Wellnex fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika.

ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Salmeterol/Fluticasone Wellnex innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för bägge de aktiva substanserna beskrivs nedan.

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β_2 -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symptom och astmaexacerbationer och färre biverkningar än vad som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

De studier som beskrivs nedan (GOAL, TORCH och SMART) genomfördes med samma fasta doskombination, salmeterolxinafoat och flutikasonpropionat, men studerade ett tidigare godkänt läkemedel. De beskrivna studierna utfördes inte på Salmeterol/Fluticasone Wellnex.

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerlig astma jämfördes säkerhet och effekt med salmeterol/flutikasonpropionat mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills **total kontroll åstadkoms eller högsta dosen av studieläkemedlet uppnåddes.

GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

*Välkontrollerad astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart inhalerad kortikosteroid. Behandlingstiden för 50 % av deltagarna att uppnå en första välkontrollerad vecka var 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I undergruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

| Antal patienter (i procent) som uppnådde *välkontrollerad (WC) och **fullt kontrollerad (TC) astma under 12 månader | | | | |
|---|---------------|------|------|------|
| Behandling före studien | Salmeterol/FP | | FP | |
| | WC | TC | WC | TC |
| Inga ICS (SABA enbart) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| Lågdos ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller liknande/dag) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| Medeldos ICS (> 500 – $1\,000$ mikrogram BDP eller liknande/dag) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| Sammanslagna resultat av de 3 behandlingsnivåerna | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande beta-2-agonister), BDP (beklometasondipropionat)

*Välkontrollerad astma: ≤ 2 dagar med symtompång över 1 (symtompång 1 definieras som "symtom under en kort period av dagen"), tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under ≤ 2 dagar och ≤ 4 tillfällen/vecka, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgonvärde av toppexpirationsflöde (PEF), inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer eller biverkningar som föranledde ändrad behandling.

**Fullt kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgonvärde av toppexpirationsflöde (PEF), inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer eller biverkningar som föranledde ändrad behandling.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat

50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvår kontinuerlig astma, när det är angeläget att få en snabb symtomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppsstudie med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, gav en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]; muskelkramper 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]) och en liknande incidens av kortikosteroidrelaterade biverkningar efter inhalation (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger dagligen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av salmeterol/flutikasonpropionat-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska studier vid KOL

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol inhalationspulver 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) inhalationspulver 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på $FEV_1 < 60$ % av förväntat normalvärde randomiserades till dubbelblind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

| | Placebo N = 1 524 | Salmeterol 50 N = 1 521 | FP 500 N = 1 534 | Salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 N = 1 533 |
|--|------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--|
| Alla dödsfall efter 3 år | | | | |
| Antal dödsfall (%) | 231 (15,2 %) | 205 (13,5 %) | 246 (16,0 %) | 193 (12,6 %) |
| Risikkvot vs placebo (KI) p-värde | 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 |
| Risikkvot salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

¹ Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor
KI = konfidensintervall

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo under 3-årsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån $p < 0,05$.

Andelen patienter som dog inom tre år på grund av KOL-relaterade orsaker var 6,0 % för placebo, 6,1 % för salmeterol, 6,9 % för FP och 4,7 % för salmeterol/flutikasonpropionat.

Det genomsnittliga antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med salmeterol/flutikasonpropionat-behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (medeltal för salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen 0,85 jämfört mot 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 för placebo). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19 % till 31 %; $p < 0,001$) jämfört med placebo, 12 % jämfört med salmeterol (95 % KI: 5 % till 19 %; $p = 0,002$) och 9 % jämfört med FP (95 % KI: 1 % till 16 %; $p = 0,024$). Salmeterol och FP reducerade signifikant antalet exacerbationer jämfört med placebo med 15 % (95 % KI: 7 % till 22; $p < 0,001$) respektive 18 % (95 % KI: 11 % till 24 %; $p < 0,001$).

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) förbättrades av alla aktiva behandlingsregimer jämfört med placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren var för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo $-3,1$ enheter (95 % KI: $-4,1$ till $-2,1$; $p < 0,001$), jämfört med salmeterol $-2,2$ enheter ($p < 0,001$) och jämfört med FP $-1,2$ enheter ($p = 0,017$). En minskning med 4 enheter anses som kliniskt relevant.

Under 3-årsperioden uppskattades sannolikheten att pneumoni skulle rapporteras som biverkning till 12,3 % för placebo, 13,3 % för salmeterol, 18,3 % för FP och 19,6 % för salmeterol/flutikasonpropionat (riskkvot för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 till 2,01; $p < 0,001$). Ingen ökning av antal dödsfall relaterade till pneumoni sågs; antal dödsfall under behandlingstiden där pneumoni bedömdes vara primärorsaken var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för salmeterol/flutikasonpropionat. Det fanns ingen signifikant skillnad i frakturfrekvens (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP och 6,3 % salmeterol/flutikasonpropionat; riskkvot för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 till 1,72; $p = 0,248$).

Placebo-kontrollerade kliniska prövningar under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vidbehovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier i vilka effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/250 mikrogram 2 gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen med avseende på den årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV₁ 50 % mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en run-in-period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/FP 50/250 för att standardisera KOL-terapi och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT n = 776) eller salmeterol (totalt ITT n = 778). Innan run-in avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidigt inhalede långverkande bronkdilaterare (β_2 -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med salbutamol/ipratropiumbromid, orala β_2 -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 respektive 1,53 per objekt per år, rate ratio på 0,70; 95 % KI: 0,58 till 0,83; p < 0,001. SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per objekt per år, rate ratio på 0,70; 95 % KI: 0,58 till 0,83; p < 0,001). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och FEV₁ före dosering på morgonen) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända biverkningar (candidainfektion och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumoni-relaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade incidensen av rapporterade pneumonier med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som incidensen som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen i TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-veckors amerikansk studie som utvärderade säkerheten för salmeterol jämfört med placebo som tillägg till vanlig behandling hos vuxna och ungdomar. Trots att det inte fanns några signifikanta skillnader i primär effektvariabel av kombinerat antal andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikant ökning av astmarelaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter som behandlades med salmeterol, jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte utformad för att bedöma effekterna av samtidig inhalation av kortikosteroider, och endast 47 % av patienterna rapporterade att de använde inhalede kortikosteroider vid baslinjen.

Säkerhet och effekt av salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid astma

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat: en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien) och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna

rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhalerad kortikosteroidbehandling (salmeterol/flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol/flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

Totalt randomiserades och behandlades 11 679 deltagare i AUSTRI-studien och 6 208 deltagare i VESTRI-studien. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority i båda studierna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|---|--|---|---|
| | Salmeterol/ flutikasonpropionat (n = 5 834) | Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845) | Salmeterol/ flutikasonpropionat (n = 3 107) | Enbart flutikason- propionat (n = 3 101) |
| Sammanstatta effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) | 27 (0,9 %) | 21 (0,7 %) |
| Risikkvot salmeterol- flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI) | 1,029 (0,638–1,662) ^a | | 1,285 (0,726–2,272) ^b | |
| Död | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astmarelaterad sjukhusvistelse | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotrakealtub | 0 | 2 | 0 | 0 |

^a Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

^b Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,675 förelåg non-inferiority.

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|---|---|--|---|---|
| | Salmeterol/ flutikasonpropionat (n = 5 834) | Enbart flutikasonpropiona t (n = 5 845) | Salmeterol/ flutikasonpropionat (n = 3 107) | Enbart flutikason- propionat (n = 3 101) |
| Antal deltagare med astmaexacerbation | 480 (8 %) | 597 (10 %) | 265 (9 %) | 309 (10 %) |
| Risikkvot salmeterol- flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI) | 0,787 (0,698; 0,888) | | 0,859 (0,729; 1,012) | |

Pediatrik population

Salmeterol/Fluticasone Wellnex är inte avsett för användning till barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Nedanstående studier avser en lägre dosering av produkten med fast doskombination, och studierna utfördes med ett tidigare godkänt läkemedel och inte med Salmeterol/Fluticasone Wellnex.

I studien SAM101667 med 158 barn i åldrarna 6 till 16 år med symtomatisk astma var kombinationen av salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symtomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en 12 veckors studie på barn i åldrarna 4 till 11 år (n = 257) som behandlades antingen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 eller med salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram två gånger dagligen visade bägge behandlingsarmarna en 14 % ökning av toppexspirationsflödet samt förbättrad symtompöng och vid behovsanvändning av salbutamol. Det fanns inga skillnader mellan de två behandlingsarmarna. Det fanns inga skillnader i säkerhetsparametrar mellan de två behandlingsarmarna.

I en 12 veckors studie på barn i åldrarna 4 till 11 år (n = 203) med bestående astma och som var symtomatiska på inhaled kortikosteroid randomiserades barnen i parallella studiegrupper och säkerhet var det primära målet. Barnen fick antingen salmeterol/flutikasonpropionat (50/100 mikrogram) eller enbart flutikasonpropionat (100 mikrogram) två gånger dagligen. Två barn på salmeterol/flutikasonpropionat och fem barn på flutikasonpropionat avbröt på grund av förvärrad astma. Efter 12 veckor hade inga barn i någon av behandlingsgrupperna onormalt låg 24 timmars urinkortisolutsöndring. Det fanns inga andra skillnader i säkerhetsprofilen mellan behandlingsarmarna.

Flutikasonpropionat-innehållande läkemedel vid astma under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationskohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhaled flutikasonpropionat och salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med inhaled kortikosteroider utan innehåll av flutikasonpropionat. Ingen placebokomparator användes i studien.

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhaled kortikosteroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) hade exponerats för flutikasonpropionat eller salmeterol-flutikasonpropionat och hos dessa konstaterades 42 allvarliga medfödda missbildningar. Justerad oddskvot för allvarliga medfödda missbildningar som diagnostiserades under år 1 var 1,1 (95 % KI: 0,5-2,3) för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhaled flutikasonpropionat med måttlig astma och 1,2 (95 % KI: 0,7-2,0) för kvinnor med betydande till svår astma. Ingen skillnad i risken för allvarlig medfödd missbildning kunde identifieras efter exponering under första trimestern för enbart flutikasonpropionat jämfört med salmeterol/flutikasonpropionat. Den absoluta risken för allvarlig medfödd missbildning för samtliga svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0 och 2,9 per 100 flutikasonpropionat-exponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultaten från en studie av 15 840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i databasen General Practice Research (2,8 allvarliga medfödda missbildnings-händelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer är därför inte ett mått på terapeutisk effekt. Dessutom finns endast begränsad farmakokinetisk data tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska

svårigheter att mäta den aktiva substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten efter en enkeldos inhalerat flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5–11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos patienter med astma eller KOL har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Absorption

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast minimalt till systemexponeringen eftersom den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage-metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhalerad dos.

Distribution

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasmaclearance (cirka 1 150 ml/min.), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar. Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Metabolism

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP3A4-enzymet till en inaktiv karboxylsyrametabolit. Oidentifierade metaboliter har också återfunnits i feces.

Eliminering

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter. Större delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrad aktiv substans.

Pediatrik population

Salmeterol/Fluticasone Wellnex är inte avsett för användning till barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Nedanstående studier avser en lägre dosering av produkten med fast doskombination, och studierna utfördes med ett tidigare godkänt läkemedel och inte med Salmeterol/Fluticasone Wellnex.

I en populationsfarmakokinetisk analys som använder data från 9 kontrollerade kliniska studier med olika enheter (pulverinhalator, dosreglerad inhalator) vilka inkluderade 350 patienter med astma i åldrarna 4-77 år (174 patienter 4 till 11 års ålder) sågs en högre systemisk exponering av flutikasonpropionat efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator 50/100 jämfört med flutikasonpropionat pulverinhalator 100.

Geometrisk medelkvot [90 % KI] för salmeterol/flutikasonpropionat jmf med flutikasonpropionat pulverinhalator. Jämförelse i populationen med barn och ungdomar/vuxna.

| Behandling (test jmf med ref.) | Population | AUC | C_{max} |
|--|-------------------|------------------|------------------------|
| Salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator 50/100 flutikasonpropionat pulverinhalator 100 | Barn (4–11 år) | 1,20 [1,06–1,37] | 1,25 [1,11–1,41] |

| Behandling (test jmf med ref.) | Population | AUC | C_{max} |
|--|-------------------------|------------------|------------------------|
| Salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator 50/100 flutikasonpropionat pulverinhalator 100 | Ungdomar/vuxna (≥12 år) | 1,52 [1,08–2,13] | 1,52 [1,08–2,16] |

Effekten av 21 dagars behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalator 25/50 mikrogram (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan en distans) eller salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator 50/100 mikrogram (1 inhalation två gånger dagligen) utvärderades hos 31 barn i åldern 4 till 11 år med mild astma. Systemisk exponering för salmeterol var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator, salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med distans och salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator (126 pg×timme/ml [95 % KI: 70; 225], 103 pg×timme/ml [95 % KI: 54; 200] respektive 110 pg×timme/ml [95 % KI: 55; 219]). Systemisk exponering för flutikasonpropionat var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med distans (107 pg×timme/ml [95 % KI: 45,7; 252,2]) och salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator (138 pg×timme/ml [95 % KI: 69,3; 273,2]), men lägre för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (24 pg×timme/ml [95 % KI: 9,6; 60,2]).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterol och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier i djurförsök har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalter och skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier med salmeterol har visat embryofetal toxicitet endast vid höga exponeringsnivåer. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som förknippas med kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationspulvret ligger förpackat i ett blister som är en folieremsa av aluminium/OPA/PVC och har en avdragbar täckfolie av PETP-film/papper/PVC. Blistret ligger inuti en formgjuten vit plastinhalator med ett mörklila (50/500 mikrogram) skjutbart lock för munstycket och ett rött säkerhetslås.

Inhalatorn är förpackad i en trippellaminerad foliepåse bestående av polyester/ADH/aluminium/polyetenfilm.

Inhalatorerna av plast är förpackade i kartonger som rymmer:

1 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Wellnex

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Substansen i inhalatorn frigörs vid inandning och följer med andningsluften ned i luftrören. Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar. Detaljerad bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Wellnex GmbH
Schillerstr. 2
D-89077 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36309

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: DD månad ÅÅÅÅ

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.09.2019