

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmex 50 mikrog / 100 mikrog / annos, inhalaatiojauhe, annosteltu  
Salmex 50 mikrog / 250 mikrog / annos, inhalaatiojauhe, annosteltu  
Salmex 50 mikrog / 500 mikrog / annos, inhalaatiojauhe, annosteltu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kertainhalaationa saatava annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 45 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksi-nafoaattisuolamuotona) ja 93, 233 tai 465 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa annosteltua 50 mikrogramman salmeteroli- (salmeteroliksi-nafoaattisuolamuotona) ja 100, 250 tai 500 mikrogramman flutikasonipropionaattiannosta.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi Salmex 50 mikrog / 100 mikrog -annos sisältää noin 13,3 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Salmex 50 mikrog / 250 mikrog -annos sisältää noin 13,2 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Salmex 50 mikrog / 500 mikrog -annos sisältää noin 12,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Puristemuovinen laite, joka sisältää 60 säännöllisin välein olevaa läpipainokuplaa folioliuskassa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Astma

Salmex on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin) katsotaan sopivan potilaan hoitoon:

- potilaan tilaa ei saada riittävään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävällä inhaloitavalla lyhytvaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla
- tai
- potilaan tila on jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia.

Huom.: Salmex-vahvuus 50 mikrogrammaa / 100 mikrogrammaa ei sovi vaikeaa astmaa sairastaville aikuisille ja lapsille.

#### Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salmex on tarkoitettu keuhkohtaumataudin oireenmukaiseen hoitoon potilaille, joiden FEV<sub>1</sub> on alle 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataattoria), joilla on aiemmin ollut toistuvia pahenemisvaiheita ja joilla on merkittävästi oireita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Antoreitti: Inhalaationa.

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Salmex-valmistetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun oireita ei ilmene.

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Salmex-annostus pysyy optimaalisena ja jotta sitä muutetaan vain lääkärin suosituksesta. **Annos on titrattava pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Kun oireet pysyvät hallinnassa annettaessa yhdistelmä lääkkeen pienintä vahvuutta kahdesti vuorokaudessa, seuraavaksi voidaan kokeilla hoitoa yksinään käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla.**

Vaihtoehtoisesti pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia tarvitsevien potilaiden Salmex-annos voidaan säätää yhteen annokseen vuorokaudessa, jos se lääkkeen määrääjän mielestä riittää sairauden hallintaan. Jos lääkettä annetaan kerran vuorokaudessa ja potilaalla on aiemmin ollut yöllisiä oireita, annos pitää antaa illalla. Jos potilaalla on aiemmin ollut oireita pääasiassa päivällä, annos pitää antaa aamulla.

Potilaille tulee antaa sitä Salmex-vahvuutta, joka sisältää sopivan flutikasonipropionaattianoksen sairauden vaikeusasteeseen nähden. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopivat annokset beeta<sub>2</sub>-agonistia ja/tai kortikosteroidia.

### Suosittelut annokset:

#### Astma

*Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret:*

- Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

tai

- Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

tai

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

Lyhyttä hoitokokeilua Salmex-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 ilmapirtauksen 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 harkita potilaan lääkitykseksi pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaan tilan säännöllinen seuraaminen on tärkeää, kun annostusta pienennetään.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty ensimmäisenä ylläpitohoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Salmex-valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. Salmex-vahvuus 50 mikrogrammaa / 100 mikrogrammaa / annos ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa vakiinnuttaa sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmävalmistetta käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

#### *Pediatriiset potilaat*

*Vähintään 4-vuotiaat lapset*

- Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Suurin hyväksytty Salmex-valmisteen osana annosteltu flutikasonipropionaattiannos lapsille on 100 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Salmex-valmisteen käytöstä alle 4-vuotiaille lapsille ei ole tietoja.

## Keuhkohtaumatauti (COPD)

### *Aikuiset:*

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

### *Erityispotilasryhmät*

Iäkkäiden tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Salmex-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

### *Inhalaattorin käyttö*

Laite avataan ja saatetaan käyttövalmiiksi vipua liu'uttamalla. Suukappale pannaan sen jälkeen suuhun ja huulet suljetaan sen ympärille. Annos inhaloidaan ja laite suljetaan käytön jälkeen. Yksityiskohtaiset käyttöohjeet, ks. pakkausseloste.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Salmex-valmistetta ei pidä käyttää akuuttien astmaoireiden hoitoon. Niiden hoitoon tarvitaan nopea- ja lyhytvaikutteista bronkodilataattoria. Potilaita on kehotettava pitämään akuutin astma-kohtauksen hoitoon käytettävä inhalaattori aina saatavilla.

Potilaalle ei saa aloittaa Salmex-hoitoa sairauden pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, jos astma pahenee huomattavasti tai äkillisesti.

Salmex-hoidon aikana voi esiintyä vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja sairauden pahenemista. Potilasta on kehotettava jatkamaan hoitoa, mutta hakeutumaan lääkärin vastaanotolle, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Salmex-hoidon aloittamisen jälkeen.

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

Astman hoitotasapainon äkillinen ja etenevä heikkeneminen saattaa olla henkeä uhkaava ja potilaan tila on arvioitava kiireellisesti. Kortikosteroidiannoksen suurentamista pitää harkita.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, Salmex-annoksen pienentämistä vähitellen voidaan harkita. Potilaan tilan säännöllinen seuraaminen on tärkeää, kun annostusta pienennetään. Pienintä tehokasta Salmex-annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2).

Keuhkohtaumatautipotilaiden pahenemisvaiheiden hoitoon tarvitaan tavallisesti systeemisiä kortikosteroideja. Potilaita on siksi kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pahenevat Salmex-hoidon aikana.

Astmapotilaiden Salmex-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti sairauden pahenemisen riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa. Keuhkohtaumapotilailla hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireinen dekompenzaatio ja lopettaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa.

Kaikkien kortikosteroideja sisältävien inhaloitavien lääkkeiden tavoin myös Salmex-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sien-, virus- tai muu infektio. Asianmukainen hoito pitää aloittaa ripeästi, jos se on tarpeen.

Salmex voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisäläyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää seerumin kaliumpitoisuuden

pienenemistä, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Salmex-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epänormaali sydänrytmi, ja potilaille, joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta pieneen seerumin kaliumpitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden suurenemista on raportoitu hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Tämä pitää ottaa huomioon määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on aiemmin ollut diabetes mellitus.

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin paradoksia bronkospasmeja saattaa esiintyä, jolloin hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja se pitää hoitaa välittömästi. Salmex-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Salmex sisältää laktoosimonohydraattia enintään 13,5 mg/annos. Tämä määrä ei tavallisesti aiheuta ongelmia henkilöille, joilla on laktoosi-intoleranssi. Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kaikkien inhaloitavien kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos potilaalle määrätään pitkäkestoinen hoito suurilla annoksilla. Tällaisten vaikutusten esiintyminen on huomattavasti epätodennäköisempää inhaloitavien kortikosteroidien kuin suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaisen vajaatoiminta, luun mineraalitiheyden väheneminen, kaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevasta kohdasta *Pediatriset potilaat* tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tilaa seurataan säännöllisesti ja inhaloitava kortikosteroidiannos pienennetään pie nimpään annokseen, jolla astma kuitekin pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

#### Näköhäiriö

Kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä näköhäiriöitä. Näön sumenemisen tai muiden näköhäiriöiden kaltaisten oireiden yhteydessä on harkittava potilaan lähettämistä silmälääkärin konsultaatioon oireiden mahdollisten syiden selvittämiseksi. Näitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on ilmoitettu systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön jälkeen.

Potilaan pitkäkestoinen hoito suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaisen toiminnan lamaanumiseen ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on kuvattu lisämunuaisen toiminnan lamaanumista ja akuuttia lisämunuaiskriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskriisin laukaisevia tekijöitä voivat olla trauma, leikkaus, infektio tai annoksen nopea pienentäminen. Esiintyvät oireet ovat tavallisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason aleneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisten kortikosteroidien lisäämistä suojahoidoksi on harkittava stressitilanteiden tai suunniteltujen leikkausten ajaksi.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin vaikutusten pitäisi minimoida oraalisteroidien käyttötarve, mutta oraalisesta steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneen lisämunuaisen toimintareservin riski säilyä huomattavan pitkään. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata

säännöllisesti. Potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet suuria kortikosteroidiannoksia hätätilanteiden

hoitoon, saattaa myös olla tällainen riski. Tällaiset reservien heikkenemisen jäännösvaikutukset on huomioitava aina stressiä aiheuttavissa hätätilanteissa ja suunniteltujen toimenpiteiden yhteydessä, ja asianmukaisen kortikosteroidihoidon aloittamista on harkittava. Lisämunuaisien toiminnan heikkenemisen laajuus saattaa vaatia erikoislääkärin konsultaatiota ennen suunniteltuja toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski. Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

#### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

Suuren kliinisen tutkimuksen (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) tiedot osoittivat, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien haittatapahtumien tai kuolemien riski oli suurempi salmeterolia kuin lumelääkettä käytettäessä (ks. kohta 5.1). Ei tiedetä, johtuiko tämä farmakogeneettisistä vai muista tekijöistä. Syntyperältään mustia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita pitää sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat heidän käyttäessään salmeterolia ja flutikasonipropionaattia.

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QTc-välin pidentymisen ja sydämentykytyksen) esiintyvyyttä. Samanaikaista 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).

#### Pediatriset potilaat

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 ilmentyä varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet,

lisämunuaisen vajaatoiminta, akuutti lisämunuaiskriisi ja kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle tulisi harkita lähetettä lasten hengitystiesairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitua kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Inhaloitavan kortikosteroidin annos on vähenettävä pie nimpään mahdolliseen annokseen, jolla oire et saadaan pysymään 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 tulisi välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä. Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidosta saattaa aiheutua mahdollisesti vakava hypokalemia. Akuuttia vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska samanaikainen hoito ksantiinjohdoksilla, steroideilla ja diureeteilla saattaa voimistaa tällaista vaikutusta.

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

### **Flutikasonipropionaatti**

Normaalisti flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on inhalaatio-annoksen jälkeen hyvin pieni, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n välittämästä systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatti ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille tutkimushenkilöille intranasalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ritonaviiri (hyvin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Inhaloidusta flutikasonipropionaatista ei ole tätä yhteisvaikutusta koskevia tietoja, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa oletetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaisen toiminnan lamaantumista on raportoitu.

Samanaikaisen CYP3A:n estäjillä, kuten kobisistaattia sisältävillä valmisteilla, toteutettavan hoidon oletetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tätä yhdistelmää on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski. Tässä tapauksessa potilaita on tarkkailtava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa hiukan vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille 150 % yhden inhalaation jälkeen. Tämän seurauksena plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Samanaikaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itakonatsolin, ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien,

kuten erytromysiinin, käytön oletetaan myös lisäävän systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Varovaisuutta suositellaan noudattamaan ja näiden lääkkeiden pitkäaikaista käyttöä on vältettävä, jos mahdollista.

### **Salmeteroli**

#### Voimakkaat CYP3A4-estäjät

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle tutkimushenkilölle 7 vuorokauden ajan sai aikaan plasman salmeterolialtistuksen merkittävän suurenemisen (1,4-kertainen C<sub>max</sub> ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa salmeterolihoidon muiden systeemivaikutusten (esim. QTc-välin pidentymisen ja sydämentykytysten) esiintyvyyden suurenemiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikaista ketokonatsolin antoa pitää välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolihoidon systeemisten haittavaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten riski.

#### Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

Erytromysiiniin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle tutkimushenkilölle 6 vuorokauden ajan sai aikaan pienen mutta ei tilastollisesti merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen  $C_{max}$  ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen antoon erytromysiiniin kanssa ei liittynyt vakavia hättävaiikutuksia.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisyys

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

##### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskaudesta) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta beeta<sub>2</sub>-reseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salmex-valmisteen käyttöä raskaana oleville naisille tulisi harkita vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty äidille 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/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 Salmex-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Salmex-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Hättävaiikutukset

Koska Salmex sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, odotettavissa olevat hättävaiikutukset ovat tyypiltään ja voimakkuudeltaan samoja kuin näihin lääkeaineisiin liittyvät. Kun näitä kahta yhdistettä on annettu samanaikaisesti, muita hättävaiikutuksia ei ole havaittu esiintyneen.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyneet hättätapahtumat on lueteltu alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Lumelääkehoitoon liittyvien hättävaiikutusten esiintyvyyttä ei ole huomioitu.

<b>Elinjärjestelmä:</b>	<b>Hättätapahtumat</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleinen <sup>1, 3, 5</sup>
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen <sup>1, 3</sup>
	Ruokatorven kandidiaasi	Harvinainen

Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti: Ihon yliherkkyysoireet. Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus) Hengitysoireet (dyspnea) Hengitysoireet (bronkospasmi) Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	Melko harvinainen Harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän tyyppiset piirteet, lisämunuaisen toiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen <sup>4</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hypokalemia Hyperglykemia	Yleinen <sup>3</sup> Melko harvinainen <sup>4</sup>
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus Unihäiriöt Käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiassa lapsilla) Masentuneisuus, aggressiivisuus (pääasiassa lapsilla)	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Tunteeton
Hermosto	Päänsärky Vapina	Hyvin yleinen <sup>1</sup> Melko harvinainen
Silmät	Kaihi Glaukooma Näön sumeneminen (Ks. myös kohta 4.4).	Melko harvinainen Harvinainen <sup>4</sup> Tunteeton
Sydän	Sydämentykytys Takykardia Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja lisälyönnit) Eteisvärinä Angina pectoris	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti Kurkun ärsytys Käheys/dysfonia Sinuiitti Paradoksinen bronkospasmi	Hyvin yleinen <sup>2, 3</sup> Yleinen Yleinen Yleinen <sup>1, 3</sup> Harvinainen <sup>4</sup>



Iho ja ihonalainen kudος	Ruhjevamma	Yleinen <sup>1, 3</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit Tapaturmainen murtuma Nivelkipu Lihaskipu	Yleinen Yleinen <sup>1, 3</sup> Yleinen Yleinen

1. Raportoitu yleisesti lumelääkeryhmässä
2. Raportoitu hyvin yleisesti lumelääkeryhmässä
3. Raportoitu kolmen vuoden aikana COPD-tutkimuksessa
4. Ks. kohta 4,4
5. Ks. kohta 5.1.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin paradoksia bronkospasmeja saattaa esiintyä, jolloin hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja se pitää hoitaa välittömästi. Salmex-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa joillekin potilaille äänen käheyttä ja suun ja nielun kandidiaasia (sammasta), ja harvemmin ruokatorven kandidiaasia. Sekä käheyttä että kandidiaasin esiintymistä voidaan vähentää huuhtelemalla suu vedellä ja/tai harjaamalla hampaat valmisteen käytön jälkeen. Oireista suun ja kurkun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä Salmex-hoitoa keskeyttämättä

#### Pediatriset potilaat

Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän tyypiset piirteet, lisämunuaisten toiminnan lamaantuminen sekä lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapsilla saattaa myös esiintyä ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käytöksen muutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Salmex-valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta esitetään jäljempänä erikseen.

Salmeterolin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat heitehuimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Salmex-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen beeta-agonistikomponentin yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa.

Hypokalemiaa saattaa myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata. Kaliumkorvaushoitoa pitää harkita.

**Akuutti:** Suositusannoksia suurempien flutikasonipropionaattien akuutti inhaloiminen voi johtaa lisämunuaisen toiminnan ohimenevään lamaanumiseen. Tämä ei vaadi hätätoimenpiteitä, koska lisämunuaisen toiminta korjaantuu muutamassa päivässä, mikä voidaan todeta plasman kortisolipitoisuuden määrityksillä.

**Inhaloitavan flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus:** Lisämunuaisreserviä pitää seurata ja systeeminen kortikosteroidihoito saattaa olla tarpeen. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla kortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaisen toiminta on vakautunut. Ks. kohta 4.4: lisämunuaisen toiminnan lamaanumisen riski.

Sekä akuuteissa että kroonisissa flutikasonipropionaatin yliannostustapauksissa Salmex-hoitoa pitää jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset lääkkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Salmex sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Kummankin lääkkeen vaikutusmekanismit on kuvattu jäljempänä.

#### *Salmeteroli:*

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) beeta<sub>2</sub>-adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan.

Salmeteroli saa aikaan pidempään, vähintään 12 tuntia, kestäväen keuhkoputkien laajenemisen kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien suositusannokset.

#### *Flutikasonipropionaatti:*

Suositteluna annoksina inhalaationa annettulla flutikasonipropionaatilla on anti-inflammatorinen glukokortikoidivaikutus keuhkoissa, minkä seurauksena astman oireet lievittyvät ja pahenemisvaiheet vähenevät. Inhalaationa annettulla flutikasonipropionaatilla on vähemmän haittavaikutuksia kuin systeemisesti annetuilla kortikosteroideilla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä tehdyt kliiniset lääketutkimukset*

Kaksitoista kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), johon osallistui 3416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta, verrattiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaattiin). Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin *\*\*täysin hallintaan* tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL-tutkimus osoitti, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista.

*\*Astman hyvä hallinta saavutettiin nopeammin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, johon kuuluneet astmapotilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika*

ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

<b>Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana</b>				
<b>Hoito ennen tutkimusta</b>	<b>Salmeteroli/flutikasonipropionaatti</b>		<b>Flutikasonipropionaatti</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Ei inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai ekvivalenttia/vuorokausi)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia (> 500–1000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai ekvivalenttia/vuorokausi)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Kolmen hoitotason yhdistetyt tulokset</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Hyvässä hallinnassa oleva astma; oirepistemäärä on ollut suurempi kuin 1 enintään 2 päivänä (oirepistemäärä 1 on määritelty seuraavasti: yksi lyhyt oirejakso päivän aikana), lyhytvaikutteisen beeta-agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

\*\*Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää 50/100 mikrogrammaa/annos 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 vähintään 18-vuotiasta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta, arvioitiin turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän vahvuuden inhalaatiomäärän kaksinkertaistaminen 14 vuorokauden ajaksi johti pieneen beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrän lisääntymiseen (vapina: 1 potilas [1 %] vs. 0; palpitaatio: 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 %]; käheys: 2 [2 %] vs. 4 [2 %] verrattuna yhteen inhalaatioon vuorokaudessa. Pieni beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrän lisääntyminen on otettava huomioon, jos harkitaan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) lisähoitoa inhaloitavalla kortikosteroidilla.

*Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä tehdyt kliiniset keuhko- ja astmatutkimukset TORCH oli kolmivuotinen tutkimus, jossa selvitettiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeterolin 50 mikrogrammaa kahdesti*

vuorokaudessa, flutikasonipropionaatin 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai lumelääkkeen vaikutusta keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden kaikista syistä johtuvaan kuolleisuuteen. Keuhkohtaumatautipotilaat, joilla alkutilanteen FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataatiokoetta oli alle 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun läikehoitoon. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista keuhkohtaumataudin läikehoitoa paitsi inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden elossaolo vuoden 3 kohdalla arvioitiin riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla vertailussa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä vs. lumelääke.

	<b>Lumelääke</b> N = 1524	<b>Salmeteroli 50</b> N = 1521	<b>Flutikasonipropionaatti 500</b> N = 1534	<b>Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä 50/500</b> N = 1533
Kaikista syistä johtunut kuolleisuus vuoden 3 kohdalla				
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 <sup>1</sup>
Riskisuhde salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä 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, kun kaksi ensisijaisen tehovertailun välianalyysiä (log rank -analyysi, stratifioitu tupakointistatuksen mukaan) otetaan huomioon.

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

Kolmen vuoden kuluessa keuhkohtaumatautiin liittyvistä syistä kuolleiden prosentuaalinen osuus oli 6,0 % lumelääkeryhmässä, 6,1 % salmeteroliryhmässä, 6,9 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 4,7 % salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneen ryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, flutikasonipropionaattiryhmässä tai lumelääkeryhmässä (keskiarvo salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, flutikasonipropionaattiryhmässä 0,93 ja lumelääkeryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 % (95 %:n luottamusväli: 19–31 %;  $p < 0,001$ ) verrattuna plaseboon, 12 % vähenemistä verrattuna salmeteroliin (95 %:n luottamusväli: 5–19 %,  $p = 0,002$ ) ja 9 % verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % luottamusväli: 1–16 %;  $p = 0,024$ ). Salmeteroli vähensi lumelääkkeeseen verrattuna pahenemisvaiheiden määriä merkitsevästi 15 % (95 %:n luottamusväli 7–22 %;  $p < 0,001$ ), ja flutikasonipropionaatti vastaavasti 18 % (95 %:n luottamusväli: 11–24 %;  $p < 0,001$ ).

St George's Respiratory Questionnaire (SRGQ) -kyselyllä mitattu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kaikilla aktiivista läikeainetta sisältäneillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeterolin ja flutikasonipropionaatin



saaneessa ryhmässä ja 25 potilaalla (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin TORCH-tutkimuksessa, jossa käytettiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa

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

SMART oli 28 viikon pituinen USA:ssa rinnakkaisryhmille tehty satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa 13 176 potilasta sai salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) ja 13 179 potilasta lumelääkettä tavanomaisen astmalääkityksen lisäksi. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka käyttivät astmalääkkeitä (ei pitkävaikutteisia beeta-agonisteja). Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö tutkimuksen alussa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien yhdistetty lukumäärä.

SMART-tutkimuksen tärkeimmät tulokset: ensisijainen päätetapahtuma

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

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

SMART-tutkimukset tärkeimmät tulokset lähtötason inhaloitavien steroidien käytön mukaan: toissijaiset päätetapahtumat

	Toissijaisten päätetapahtumien määrä/potilaiden määrä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
	salmeteroli	lumelääke	
Hengitykseen liittyneet kuolemat			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Astmaan liittynyt kuolema tai hengenvaarallinen haittatapahtuma yhteensä			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
Astmaan liittynyt kuolema			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	9/7 049	0/7 041	*

(\* = ei voitu laskea, koska lumelääkeryhmässä ei yhtään ko. haittatapahtumia Lihavoiduin numeroin merkitty riski on tilastollisesti merkitsevä 95 %:n tasolla. Yllä olevassa taulukossa esitetyt erot toissijaisissa päätetapahtumissa olivat tilastollisesti merkitseviä koko otoksessa.) Erot toissijaisissa päätetapahtumissa ”yhdistelmä kaikista kuolemista ja hengenvaarallisista tapahtumista”, ”kuolema mistä tahansa syystä” ja ”sairaalahoito mistä tahansa syystä” eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko otoksessa.

### Pediatriset potilaat

SAM101667-tutkimuksessa, johon osallistui 158 oireista astmaa sairastanutta 6–16-vuotiasta lasta, salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä todettiin yhtä tehokkaaksi oireiden hallinnan ja keuhkotoiminnan suhteen kuin flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistaminen. Tätä tutkimusta ei ollut suunniteltu tutkimaan astman pahenemisvaiheiden vaikutuksia.

Yhdessä 12 viikon tutkimuksessa hoidettiin 4–11-vuotiaita lapsia (n = 257) joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä (50/100 mikrogrammaa) tai antamalla kahdesti vuorokaudessa sekä 50 mikrogrammaa salmeterolia että 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Molemmissa hoitoryhmissä uloshengityksen huippuvirtaus parani 14 %, oireipisteet paranivat ja salbutamolikohtauslääkkeen käyttö väheni. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut eroja. Turvallisuusparametreissa ei ollut eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä.

Yhdessä 12 viikon tutkimuksessa satunnaistettiin rinnakkaisryhmiin pitkäaikaista astmaa sairastaneita 4–11-vuotiaita lapsia (n = 203), jotka oireilivat inhaloitavassa kortikosteroidihoidossa. Turvallisuuden selvittäminen oli tutkimuksen ensisijainen tavoite. 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 lapsista keskeytti tutkimukseen osallistumisen astman pahenemisen vuoksi. Kahdentoista viikon jälkeen yhdelläkään lapsella kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut poikkeuksellisen alhaista 24 tunnin kortisolin eritystä virtsaan. Turvallisuusprofiilissa ei ollut muitakaan eroja hoitoryhmien välillä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa voidaan käsitellä erikseen.

### Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa eikä plasman lääkeainepitoisuus sen vuoksi ole terapeuttisen vaikutuksen osoitin. Salmeterolin farmakokinetiikasta on lisäksi vain vähän tietoa, koska terapeuttisten annosten inhaloinnin jälkeisiä pieniä lääkeainepitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

### Flutikasonipropionaatti:

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus terveissä koehenkilöissä on käytetystä inhalaattorista riippuen noin 5–11 % nimellisannoksesta. Astma- tai keuhkohtaumatautipotilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

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. Näistä syistä oraalinen hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistus suurenee lineaarisesti inhaloidun annoksen suureudessa.

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

Plasman proteiineihin sitoutuu 91 %.

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta. Pääasiallinen reitti on metaboloituminen inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450 CYP3A4-entsyymin avulla. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytenyt ulosteesta.

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

### Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä hyödynnettiin tietoja yhdeksästä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin eri inhalaatiolaitteita (Diskus, annossumutin) ja joihin osallistui 350 iältään 4–77-vuotiasta astmapotilasta (potilaista 174 oli 4–11-vuotiaita). Analyysin mukaan systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli salmeteroli ja flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 -yhdistelmähoidon jälkeen suurempi kuin flutikasonipropionaatti Diskus 100 -hoidon jälkeen.

Geometrinen keskiarvo (90 %:n luottamusväli) salmeteroli/flutikasonipropionaatti vs. flutikasonipropionaatti Diskus -vertailuille lapsilla ja nuorilla/aikuisilla

<b>Hoito (tutkimusvalmiste vs. vertailuvalmiste)</b>	<b>Potilasryhmä</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>
Salmeteroli/flutikasonipropionaatti Diskus 50/100, flutikasonipropionaatti Diskus 100	Lapset (4–11 v.)	1,20 [1,06–1,37]	1,25 [1,11–1,41]
Salmeteroli/flutikasonipropionaatti Diskus 50/100, flutikasonipropionaatti Diskus 100	Nuoret/aikuiset (≥ 12 v.)	1,52 [1,08–2,13]	1,52 [1,08–2,16]

21 vuorokautta kestäneen salmeteroli/flutikasonipropionaatti 25/50 mikrogrammaa - annossumutinhoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkkeen kanssa tai ilman) tai salmeteroli/flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 mikrogrammaa (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) -hoidon vaikutusta arvioitiin 31 iältään 4–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli lievä astma. Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä salmeteroli-annossumuttimella, salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkkeen kanssa että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä (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 samanlainen salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 45,7–252,2]) ja salmeteroli/flutikasonipropionaatti-Diskusella (138 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 9,3–273,2]), mutta pienempi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli 9,6–60,2]).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Lisääntymistutkimuksissa eläimille glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Nämä eläinkokeiden tulokset eivät kuitenkaan näytä olevan olennaisia käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän alkio- ja sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Molempien lääkeaineiden samanaikaisen annon jälkeen rotilla havaittiin esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluuun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Apuaine: Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiineja)



## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Folionauha OPA/alumiini/PVC/alumiini/PET/paperi suukappaleella ja annoslaskimella varustetun inhalaattorin sisällä. Inhalaattori on pahvikotelossa.

1 annosinhalaattori sisältää 60 annosta.

Muovisia annostelulaitteita on saatavana pahvipakkauksissa, joissa on 1 x 60 annosta, 2 x 60 annosta, 3 x 60 annosta tai 10 x 60 annosta Salmex-valmistetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Salmex-laite vapauttaa jauhetta, joka hengitetään sisään keuhkoihin. Salmex-valmisteen annoslaskin ilmoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä. Yksityiskohtaiset käyttöohjeet, ks. pakkausseloste.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited  
Laxmi House, 2B Draycott Avenue, Kenton, Middlesex  
HA3 0BU, Iso-Britannia  
Puhelin: +44 (0) 1923 236 692  
Fax: +44 (0) 1923 236 692

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mikrog / 100 mikrog: 33885

50 mikrog / 250 mikrog: 33886

50 mikrog / 500 mikrog: 33887

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.01.2018