

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annos inhalaatiosumutetta sisältää:  
25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 125 tai 250 mikrogrammaa  
flutikasonipropionaattia (venttiilistä). Tämä vastaa 21:tä mikrogrammaa salmeterolia ja 110:tä tai  
220:tä mikrogrammaa flutikasonipropionaattia annostelijasta (annostelijasta vapautunut annos).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio.

Säiliössä oleva suspensio on valkoista ja homogeenista.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Salmeterol/Fluticason Orion -valmistetta käytetään astman säännölliseen hoitoon silloin kun lääkitys  
yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on  
tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja  
”tarvittaessa” inhaloitavalla lyhytvaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla.

tai

- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa samanaikaisesti käytetyillä inhaloitavilla  
kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Salmeterol/Fluticason Orion on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Potilaalle on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Salmeterol/Fluticason  
Orion -inhalaatiosumutetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas on oireeton.

Lääkärin tulee säännöllisesti uudelleenarvioida potilaan tilaa, jotta potilaan saama Salmeterol/Fluticason  
Orion -inhalaatiosumutteen vahvuus pysyy optimaalisena, ja sitä muutetaan vain lääkärin ohjeen mukaan.

**Annos sovitaan pienimmäksi annokseksi, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus kahdesti vuorokaudessa annettuna riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi kokeilla pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia tarvitsevat potilaat voivat vaihtoehtoisesti ottaa salmeteroli/flutikasonipropionaattia kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Jos kerran vuorokaudessa annostusta käytetään potilaalle, jolla on ollut oireita öisin, annos on otettava illalla, ja jos potilaan oireet ovat aiemmin ilmenneet pääasiassa päiväaikaan, on lääke otettava aamulla.

Potilaalle tulee antaa Salmeterol/Fluticason Orion -inhalaatiosumutteesta sitä vahvuutta, jonka flutikasonipropionaattiannos sopii potilaan sairauden vaikeusasteeseen.

Lääkettä määrävän lääkärin on hyvä tietää, että muihin inhaloitaviin steroideihin verrattuna flutikasonipropionaatti on astman hoidossa yhtä tehokas noin puolta pienemmällä vuorokausiannoksella mikrogrammoina. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta hoito-ohjelmasta poikkeavaa annostusta, hänelle tulee määrätä sopiva annos beeta-agonistia ja/tai kortikosteroidia.

#### Suosittelut annokset

##### Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

- Kaksi inhalaatiota, joissa on 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 125 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia, kaksi kertaa vuorokaudessa.  
tai
- kaksi inhalaatiota, joissa on 25 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia, kaksi kertaa vuorokaudessa.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattuna ylläpito-hoidon aloitukseen pelkällä inhaloitavalla flutikasonipropionaatilla silloin kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä ei täyty. Inhaloitava kortikosteroidi on yleensä edelleen ensilinjan hoito useimmille potilaille. Salmeterol/Fluticason Orion -valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitoon.

Potilaalle, jolla on tai jolla todennäköisesti voi olla vaikeuksia koordinoida sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa, suositellaan tilajatkkeen käyttöä Salmeterol/Fluticason Orion -inhalaatiosumutteen kanssa.

Tilajatketta, kuten Volumatic- tai AeroChamber Plus -tilajatketta tai muuta tilajatketta, voidaan käyttää (kansallisten ohjeiden mukaisesti). Kerta-annoksen farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonille voi muuttua käytettäessä erilaisia tilajatkkeita (ks. kohta 4.4).

Potilasta on neuvottava käyttämään ja hoitamaan inhalaattoria ja tilajatketta oikein, ja potilaan tekniikka on tarkastettava inhaloitavan lääkevalmisteen optimaalisen keuhkoihin pääsyn varmistamiseksi. Potilaan tulee käyttää koko ajan samantyyppistä tilajatketta, sillä vaihtaminen tilajatkkeesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).

Annos on aina sovittava uudestaan pienimmäksi tehokkaaksi annokseksi, kun tilajatkke otetaan käyttöön tai vaihdetaan.

#### Erityispotilasryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Salmeteroli/flutikasonipropionaatin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

## Käyttöohje

Potilaalle on neuvottava inhalaattorin oikea käyttötapa (ks. pakkausseloste).

Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten joko istua tai seistä. Inhalaattori on pidettävä käytön aikana pystysuorassa asennossa.

## Inhalaattorin testaus

Ennen kuin inhalaattoria käytetään ensimmäisen kerran, potilaan tulee irrottaa suukappaleen suojus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta, ravistaa inhalaattoria kunnolla, pitää siitä kiinni sormilla ja peukalolla niin, että peukalo tukee inhalaattoria pohjasta, suukappaleen alapuolelta, ja vapauttaa neljä annosta ilmaan laitteen oikean toiminnan varmistamiseksi. Inhalaattoria on ravistettava aina juuri ennen kuin sumuteannos vapautetaan. Jos inhalaattori on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin, on suukappaleen suojus irrotettava, potilaan tulee ravistaa inhalaattoria kunnolla ja vapauttaa kaksi annosta ilmaan.

## Antotapa

1. Potilaan tulee poistaa suukappaleen suojus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Potilaan tulee tarkistaa, että inhalaattorin sisä- tai ulkopuolella tai suukappaleessa ei ole irrallisia kappaleita.
3. Potilaan tulee ravistaa inhalaattoria kunnolla. Näin varmistetaan, että mahdolliset irtokappaleet poistuvat ja että inhalaattorin sisältö sekoittuu tasaiseksi.
4. Potilaan on pidettävä inhalaattoria pystysuorassa peukalon ja muiden sormien välissä siten, että peukalo tukee inhalaattoria pohjasta, suukappaleen alapuolelta.
5. Potilaan tulee hengittää ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Sen jälkeen suukappale viedään suuhun hampaiden väliin ja huulet suljetaan kunnolla sen ympärille. Potilasta on neuvottava olemaan purematta suukappaletta.
6. Heti kun potilas aloittaa sisäänhengityksen suun kautta, potilaan tulee painaa inhalaattorin yläosaa napakasti alaspäin, jolloin salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annos vapautuu, jatkaen samalla tasaista, syvää sisäänhengitystä.
7. Hengitystä pidättäen potilaan tulee ottaa inhalaattori pois suusta ja nostaa sormi inhalaattorin päältä. Potilaan on pidättävä hengitystä edelleen niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
8. Toisen inhalaation ottamiseksi potilaan on pidettävä inhalaattori pystyssä ja odotettava noin puoli minuuttia ennen vaiheiden 3–7 toistamista.
9. Potilaan tulee asettaa suukappaleen suojus heti paikalleen oikeassa asennossa painamalla se napakasti kiinni niin, että se naksauttaa paikalleen. Suojuksen paikoilleen naksauttaminen ei vaadi suurta voimaa.

## **TÄRKEÄÄ**

Potilaan ei tule kiirehtiä vaiheiden 5, 6 ja 7 kohdalla. On tärkeää, että potilas alkaa hengittää sisään mahdollisimman hitaasti juuri ennen inhalaattorin käyttöä. Potilaan pitäisi muutamalla ensimmäisellä kerralla harjoitella inhalaatiotekniikkaa peilin edessä. Jos inhalaattorin yläosasta tai suupielistä näyttää tulevan "sumua", potilaan tulee aloittaa uudelleen kohdasta 3.

Potilaan tulee huuhdella suu vedellä ja sylkeä vesi pois ja/tai harjata hampaat jokaisen lääkeannoksen jälkeen suun ja nielun kandidiaasin sekä äänen käheytyymisen riskin minimoimiseksi.

Potilaan on valmistauduttava hankkimaan uusi inhalaattori, kun annoslaskimessa on lukema ”40” ja sen väri muuttuu vihreästä punaiseksi. Inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun annoslaskimen lukema on ”0”, sillä laitteessa olevasta määrästä ei välttämättä saada täyttä annosta. Annoslaskimen numeroita ei pidä

yrittää muuttaa eikä laskinta pidä irrottaa inhalaattorista. Annoslaskin on kiinteä osa inhalaattoria, eikä sen lukemaa voi asettaa uudelleen.

### Puhdistaminen

Inhalaattori pitää puhdistaa vähintään kerran viikossa.

1. Irrota suukappaleen suojus.
2. Älä irrota annossäiliötä muovikuoresta.
3. Pyyhi suukappaleen sisä- ja ulkopuoli ja muovikuori kuivalla kangas- tai paperiliinalla.
4. Aseta suukappaleen suojus takaisin paikalleen oikeassa asennossa. Tämä ei vaadi suurta voimaa vaan suojuksen pitäisi naksahda paikoilleen.

METALLISÄILIÖTÄ EI SAA PANNA VETEEN

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Salmeteroli/flutikasonipropionaattia ei tule käyttää nopeaa ja lyhytvaikutteista bronkodilataatiota edellyttävien akuuttien astmaoireiden hoitoon. Potilasta on neuvottava pitämään aina mukanaan lääkevalmiste, jota hän käyttää akuutin astma-kohtauksen lievitykseen.

Potilaalle ei pidä aloittaa salmeteroli/flutikasonipropionaatti-lääkitystä, silloin kun hänellä on astman pahenemisvaihe tai selvästi vaikeutuva tai äkillisesti vaikeutuva astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoidon aikana. Potilasta on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kohtauslääkkeiden (lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien) käyttötarpeen lisääntyminen tai heikentynyt vaste niihin viittaa astman hallinnan heikkenemiseen ja lääkärin täytyy arvioida potilaan tila.

Astman hallinnan äkillinen ja etenevä huononeminen on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, ja lääkärin on arvioitava potilaan tila kiireellisesti. Kortikosteroidiannoksen suurentamista on harkittava.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Pienintä tehokasta salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annosta tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Hoitoa salmeteroli/flutikasonipropionaatilla ei pidä lopettaa äkillisesti astman pahenemisriskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa.

Kuten aina kortikosteroideja sisältävässä inhalaatiolääkityksessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa salmeteroli/flutikasonipropionaattia potilaalle, jolla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi tai sienestä, viruksesta tai muusta syystä johtuva hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää, sekä

suuria hoitoannoksia käytettäessä seerumin kaliumpitoisuuden vähäistä ohimenevää pienenemistä. Salmeteroli/flutikasonipropionaattia tulee antaa varoen potilaalle, jolla on vaikeita sydän- ja verisuonihäiriöitä, rytmihäiriöitä, diabetes mellitus, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta seerumin pieneen kaliumpitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa (ks. kohta 4.8). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä tätä lääkevalmistetta potilaalle, jolla on anamneesissa diabetes mellitus.

Kuten muussakin inhalaatiohoidossa, annostuksen jälkeen voi ilmetä paradoksaalista bronkospasmia ja siihen liittyvää välitöntä hengityksen vinkunan lisääntymistä ja hengenahdistusta. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja on hoidettava välittömästi. Salmeteroli/flutikasonipropionaatin käyttö on välittömästi lopetettava ja tilanearvion mukaan tarvittaessa aloitettava muu 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.

Kaikki inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Tällaisten vaikutusten ilmaantuminen on huomattavasti vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunuaisten lama, luiden mineraalitiheyden väheneminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin erilaiset psyykkiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressio (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevasta alakohdasta ”Pediatriiset potilaat” tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemivaikutuksista lapsilla ja nuorilla).

**Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitavasta kortikosteroidista käyteen pienintä annosta, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

Pitkäaikainen hoito inhaloitavan kortikosteroidin suurilla annoksilla voi johtaa lisämunuaisten lamaan ja akuuttiin lisämunuaisten kriisiin. Lisämunuaisten lamaa ja akuuttia lisämunuaisten kriisiä on kuvattu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa myös silloin, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut vähintään 500 mutta alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaisten kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurginen toimenpide, infektio tai annostuksen nopea pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä, ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painonmenetykset, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristuskohtaukset. Systemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkojen kautta. Koska tilajatkkeen käyttö inhalaattorin kanssa voi lisätä keuhkoihin tulevan lääkkeen määrää, on huomattava, että tämä saattaa mahdollisesti lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä. Kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen perusteella systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonipropionaatille voi jopa kaksinkertaistua, silloin kun salmeteroli- ja flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumute, suspensio otetaan Volumatic-tilajatkkeen avulla verrattuna käyttöön Aerochamber Plus -tilajatkkeen kanssa.

Inhaloitavan flutikasonipropionaattihoitoon hyötyjen pitäisi minimoida tarve käyttää steroideja suun kautta, mutta suun kautta otettavasta steroidihoidosta siirtyvällä potilaalla lisämunuaisten heikentyneen toiminnan riski saattaa säilyä huomattavan pitkään. Siksi tällaista potilasta hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Myös potilas, joka on aikaisemmin tarvinnut suuria kortikosteroidiannoksia hätätilanteissa, voi olla vaarassa. Potilaalle todennäköisesti stressiä aiheuttavissa hätätilanteissa ja elektiivisissä tilanteissa on aina pidettävä mielessä mahdollisuus, etteivät potilaan lisämunuaiset vielääkään toimi kunnolla ja harkittava asianmukaista

kortikosteroidihoitoa. Vaikea lisämunaisten vajaatoiminta voi vaatia erikoislääkärin konsultaatiota ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

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

#### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

3-vuotisessa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavia potilaita koskeneessa tutkimuksessa raportoitiin, että alempia hengitystietulehduksia (erityisesti keuhkokuumetta ja bronkiittia) oli enemmän potilailla, jotka saivat salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteää yhdistelmää Diskuksella/Accuhalerilla, kuin potilailla, jotka saivat plaseboa (ks. kohta 4.8). 3-vuotisessa COPD-tutkimuksessa suurin riski saada keuhkokuume oli iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joiden painoindeksi oli pieni ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), ja potilailla, joiden tauti oli hyvin vaikea ( $\text{FEV}_1 < 30\%$  viitearvosta), riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat. Hoitavien lääkäreiden tulee pitää mielessä keuhkokuumeen ja muiden alempien hengitystieinfektioiden mahdollisuus, koska näiden infektioiden oireet ovat usein samanlaisia kuin COPD:n pahenemisen oireet. Jos potilaalla, jolla on vaikea COPD, on ollut keuhkokuume, Salmeterol/Fluticason Orion -hoito on uudelleenarvioitava. Salmeterol/Fluticason Orion -hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu COPD-potilailla, ja siksi Salmeterol/Fluticason Orion -valmistetta ei ole tarkoitettu COPD-potilaiden hoitoon.

Systeemisesti annettavan ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QT<sub>c</sub>-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) ilmaantuvuutta. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin salmeterolihoidon systeemisten haittavaikutusten riskin mahdollinen suureneminen (ks. kohta 4.5).

#### Pediatriset potilaat

Alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti  $\geq 1\,000$  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 oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunaisten lama, akuutti lisämunaisten kriisi, nuorten kasvun hidastuminen, sekä harvemmin erilaiset psyykkiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressio. Nuorelle on harkittava lähetettä lasten hengityssairauksien erikoislääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavan nuoren pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan.

Inhaloitavasta kortikosteroidista tulee käyttää pienintä annosta, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.

#### Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä ei-selektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulee välttää hoidettaessa potilaita, joilla on astma, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä. Beeta<sub>2</sub>-agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astmakohtauksen aikana, koska ksantiinjohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikainen käyttö voi voimistaa tätä vaikutusta.

Muiden beeta-adrenergisiä aineita sisältävien lääkevalmisteiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla mahdollisesti additiivinen vaikutus.

##### Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhalaationa otetun annoksen jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja sytokromi CYP3A4:n kautta välittyvästä suuresta systeemisestä puhdistumasta suolessa ja maksassa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveillä henkilöillä tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin intranasaalista flutikasonipropionaattia, ritonaviiri (hyvin voimakas sytokromi CYP3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa suurensi plasman flutikasonipropionaattipitoisuuden monisatakertaiseksi sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suhteen ei ole tietoa tästä yhteisvaikutuksesta, mutta flutikasonipropionaattipitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan huomattavasti. Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, mukaan lukien kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Cushingin oireyhtymää ja lisämunaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittojen suurentunut riski, jolloin potilasta on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittojen varalta.

Pienessä terveillä tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi flutikasonipropionaattialtistusta yhden inhalaation jälkeen 150 %. Tämän seurauksena plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten itakonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden) ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten erytromysiinin) yhteiskäytön odotetaan myös lisäävän systeemistä altistusta 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 CYP3A4:n estäjät*

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhalaationa) kanssa 15 terveelle tutkittavalle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C<sub>max</sub> ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa salmeterolihoidon muiden systeemivaikutusten (esim. QT<sub>c</sub>-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) ilmaantuvuuden lisääntymiseen verrattuna pelkän salmeterolin tai ketokonatsolin käyttöön (ks. kohta 4.4). Verenpaineessa, sydämen lyöntitiheydessä, veren glukoosi- ja kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa eikä lisännyt salmeterolin kumuloitumista toistuvassa annossa.

Ketokonatsolin samanaikaista antoa tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin salmeterolihoidon systeemisten haittavaikutusten mahdollisesti suurentunut riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samankaltainen yhteisvaikutusriski.

#### *Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen anto salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhalaationa) kanssa 15 terveelle tutkittavalle 6 vuorokauden ajan suurensi salmeterolialtistusta hieman, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi (1,4-kertainen  $C_{max}$  ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen antoon erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) salmeteroli/flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta beeta-2-adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin antoa raskaana oleville naisille tulee harkita vain, jos äidille odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia tulee käyttää pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, jolla astma pysyy riittävästi hallinnassa.

### 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.

Rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoa ihmisistä. Eläinkokeissa salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaille pitää neuvoa, että salmeteroli/flutikasonipropionaatti -lääkehoidon aikana saattaa esiintyä näön hämärtymistä. Auton ajossa ja koneiden käytössä on siksi noudatettava varovaisuutta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Koska salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumute, suspensio sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, on odotettavissa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia kuin



käytettäessä kumpaakin lääkeainetta yksin. Näiden kahden lääkeaineen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustietoihin. Ilmaantuvuutta lumelääkeryhmässä ei ole otettu huomioon.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi Keuhkokuume Keuhkoputkitulehdus Ruokatorven kandidiaasi	Yleinen Yleinen <sup>1,3</sup> Yleinen <sup>1,3</sup> Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti: Ihon yliherkkyysoireet Hengitysoireet (hengenahdistus) Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus) Hengitysoireet (bronkospasmi) Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä ja Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunaisten lama, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen <sup>4</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Hyperglykemia	Yleinen <sup>3</sup> Melko harvinainen <sup>4</sup>
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus Unihäiriöt Käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla) Masennus, aggressio (pääasiallisesti lapsilla)	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon
Hermosto	Päänsärky Vapina	Hyvin yleinen <sup>1</sup> Melko harvinainen
Silmät	Kaihi Glaukooma Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Melko harvinainen Harvinainen <sup>4</sup> Tuntematon <sup>4</sup>
Sydän	Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
	sydämen lisälyöntisyys)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti Kurkun ärsytys Äänen käheys/dysfonia Sinuiitti Paradoksaalinen bronkospasmi	Hyvin yleinen <sup>2,3</sup> Yleinen Yleinen Yleinen <sup>1,3</sup> Harvainen <sup>4</sup>
Iho ja ihonalainen kudokset	Kontuusiot	Yleinen <sup>1,3</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelu Tapaturmaiset murtumat Nivelsärky Lihassärky	Yleinen Yleinen <sup>1,3</sup> Yleinen Yleinen

1. Raportoitu yleisesti lumelääkkeellä
2. Raportoitu hyvin yleisesti lumelääkkeellä
3. Raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden aikana
4. Ks. kohta 4.4

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen 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 tulisi hoitaa välittömästi. Tällöin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

Tämän yhdistelmälääkkeen flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa joillekin potilaille äänen käheyttä ja suun ja nielun kandidiaasia (sammasta) ja joissakin harvinaisemmissa tapauksissa ruokatorven kandidiaasia. Sekä käheyden että suun ja nielun kandidiaasin ilmaantuvuutta voi yrittää vähentää huuhtomalla suu vedellä ja/tai harjaamalla hampaat tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen. Oireista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla sienilääkkeillä keskeyttämättä salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoitoa.

#### Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunaisten lama sekä nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Nuoret saattavat myös kokea ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käyttäytymismuutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuutta ja ärtyneisyyttä.

#### 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

## 4.9 Yliannostus

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Seuraavassa on kuitenkin tietoa kummankin yksittäisen lääkeaineen yliannostuksesta.

### *Salmeteroli*

Salmeterolin yliannostuksen oireet ja löydökset ovat heitehuimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos hoito salmeteroli/flutikasonipropionaatilla joudutaan keskeyttämään lääkevalmisteen beeta-agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä, ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Korvaavan kaliumin antamista on harkittava.

### *Flutikasonipropionaatti*

#### Akuutti yliannostus

Akuutti suositeltuja suurempien flutikasonipropionaattiannosten inhalointi saattaa lamauttaa lisämunuaisten toiminnan tilapäisesti. Hätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaisten toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

#### Krooninen yliannostus

Lisämunuaisten toimintaa tulee seurata, ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulee jatkaa inhaloitavan kortikosteroidin suositusannoksella lisämunuaisten toiminnan vakauduttua. Ks. kohta 4.4: lisämunuaisten laman riski.

Lisämunuaisten toiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen. Flutikasonipropionaatin sekä akuuteissa että kroonisissa yliannostustapauksissa salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoitoa tulee jatkaa sopivalla annostuksella, jolla oireet pysyvät hallinnassa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhd.valmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inha laatiosumute, suspensio sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutustavat ovat erilaiset.

Kummankin lääkeaineen vaikutusmekanismit on kuvattu seuraavassa.

### Salmeteroli

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

Salmeteroli laajentaa keuhkoputkia vähintään 12 tunnin ajaksi, eli kauemmin kuin tavanomaiset lyhytvaikutteiset beeta<sub>2</sub>-agonistit suositusannoksina.

## Flutikasonipropionaatti

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

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Salmeteroli/flutikasonipropionaatilla suoritettut kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), johon osallistui 3 416 jatkuvaa astmaa sairastanutta aikuista ja nuorta, verrattiin salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Annosta suurennettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin *\*\*täysin hallintaan* tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla astma saatiin hallintaan useammin kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla potilailla ja että astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

Astman *\*hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin salmeteroli/flutikasonipropionaatilla kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika ensimmäiseen viikkoon, jolloin 50 %:lla potilaista astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeteroli/ flutikasonipropionaattia saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, johon kuuluneet astmapotilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika kunkin potilaan ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneiden ryhmässä ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

	Salmeteroli/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin <i>*hyvään hallintaan</i> (well controlled, WC) ja <i>**täysin hallintaan</i> (totally controlled, TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta				
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: oirepistemäärä on ollut suurempi kuin 1 enintään 2 päivän ajan (oirepistemäärä 1 on määritelty seuraavasti: 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 heräämisiä 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 heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia.

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella salmeteroli- ja flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumutetta 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 osallistuneilla  $\geq 18$ -vuotiailla 318 potilaalla oli jatkuva astma, arvioitiin turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa kaksi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli/flutikasonipropionaatti-vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan lisäsi hieman beeta-agonisteihin liittyviä haittatapahtumia (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, sydämentykytys; 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %], lihaskouristukset 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %]), ja inhaloitaviin kortikosteroidiin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti vuorokaudessa. Tämä pieni lisäys beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annoksen kaksinkertaistamista aikuispotilaalle, joka tarvitsee lyhytaikaista (enintään 14 vuorokauden) lisähoitoa inhaloitavalla kortikosteroidilla.

### ***Astma***

#### *Salmeterolilla tehty kliininen monikeskustutkimus astman hoidossa (The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART)*

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial SMART) oli 28 viikkoa kestänyt USA:ssa tehty tutkimus, jossa arvioitiin salmeterolin turvallisuutta tavanomaisen astmalääkityksen lisänä lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimukseen osallistui aikuisia ja nuoria potilaita. Vaikka päätetapahtumassa, joka oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien lukumäärän yhdistelmä, 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 kuolemantapauksia oli 3). Tutkimusta ei oltu suunniteltu arvioimaan inhaloitujen kortikosteroidien samanaikaisen käytön vaikutusta ja vain 47 % koehenkilöistä ilmoitti lähtötilanteessa käyttävänsä inhaloitavaa kortikosteroidia.

#### Salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuus ja teho pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna astman hoidossa

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuuden ja tehon vertaamista varten tehtiin kaksi 26 viikkoa kestävä 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 ja astmaan liittyvä sairaalahoitajakso tai astman pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata pitkävaikutteista beeta-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia (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. Näiden 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 määritettiin 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. Molemmassa tutkimuksessa saavutettiin tavoite (non-inferiority) turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman 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 päätetapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	27 (0,7 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin/ flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 % CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Endotrakeaalinen intubaatio	0	2	0	0

<sup>a</sup> Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,0, hoito todettiin vertailukelpoiseksi (non-inferiority).

<sup>b</sup> Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,675, hoito todettiin vertailukelpoiseksi (non-inferiority).

Toissijaisen tehon päätetapahtuman osalta salmeteroli-flutikasonipropionaatin ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen kuluvan ajan lyheneminen suhteessa flutikasonipropionaattiin havaittiin 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, joiden astma	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)

paheni			
Salmeteroli-flutikasoni- propionaatin/ flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 %:n CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)

### Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnyinäisten epämuodostumien riskiä ryhmässä, joka oli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunut pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille ja/tai inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle verrattuna muihin inhaloitaviin kortikosteroideihin, jotka eivät sisältäneet flutikasonipropionaattia. Tässä tutkimuksessa ei käytetty lumelääkevertailua.

Astmakohortissa, jossa oli mukana 5 362 ensimmäisellä raskauskolmanneksella inhaloitavalle kortikosteroidille altistunutta raskautta, todettiin 131 merkittävää synnyinäistä epämuodostumaa. 1 612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnyinäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnyinäiselle epämuodostumalle oli keskivaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,1 (95 % luottamusväli: 0,5–2,3) ja huomattavaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,2 (95 % luottamusväli: 0,7–2,0), kun flutikasonipropionaatille altistuneita verrattiin muille inhaloitaville kortikosteroideille (ei sisältänyt flutikasonipropionaattia) altistuneisiin. Merkittävien synnyinäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden, ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnyinäisten epämuodostumien absoluuttinen riski kaikissa astman vaikeusasteissa vaihteli välillä 2,0–2,9 sataa flutikasonipropionaatille altistunutta raskautta kohti, mikä on verrattavissa yleislääketieteen tutkimustietokannan (General Practice Research Database) tutkimustuloksiin, jotka oli saatu 15 840 raskaudesta, joissa ei käytetty astmahoitoja (2,8 merkittävää synnyinäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Kun salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin yhdessä inhalaationa, kummankin komponentin farmakokineetiikka oli samankaltainen kuin mitä on havaittu annettaessa näitä lääkeaineita erikseen. Sen vuoksi kummankin lääkkeen farmakokineetiikkaa voidaan tarkastella erikseen.

### Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa; siksi plasman lääkepitoisuus ei ole osoitus hoitovaikutuksista. Salmeterolin farmakokineetiikasta on lisäksi vain vähän tietoa, koska salmeterolin pitoisuus plasmassa on hoitoannosten inhalaation jälkeen niin pieni (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän), että sitä on teknisesti vaikea määrittää.

### Flutikasonipropionaatti

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin kerta-annoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % nimellisannoksesta käytetyn inhalaattorin mukaan. Astmapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloitavalle flutikasonipropionaatille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhalaatioannoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin

pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi oraalinen hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhalaatioannoksen suurenmisen myötä.

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

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Flutikasonipropionaatti poistuu hyvin nopeasti systeemisestä verenkierrosta metaboloitumalla pääasiassa sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymien avulla inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytynyt ulosteesta.

Flutikasonipropionaatin munuaishuuhdistuma on lähes olematon. Alle 5 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteeseen metaboliitteina ja muuttumattomana lääkeaineena.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa erikseen annettujen salmeterolin ja flutikasonipropionaatin ainoat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ihmisen kannalta olivat liian voimakkaiden farmakologisten vaikutusten seuraukset.

Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on ilmennyt alkio- ja sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia lääkeaineita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksi-nafoaatti tai flutikasonipropionaatti eivät kumpikaan osoittaneet potentiaalia geneettiseen toksisuuteen.

Useita eläinlajeja altistettiin päivittäin kahden vuoden ajan hyvin suurille sumutepitoisuuksille, jotka ylittivät selvästi potilaiden todennäköisesti saamat annokset. Näissä kokeissa CFC:tä sisältämättömällä ponneaine norfluraanilla ei todettu olevan toksista vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ponneaine: Norfluraani (HFA 134a).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.



## **6.4 Säilytys**

Laita suukappaleen suojus napakasti paikalleen ja napsauta se kiinni. Säiliössä on paineistettua nestettä.

Säilytä alle 25 °C:ssa. Älä altista yli 50 °C:n lämpötiloille. Säiliötä ei pidä ilmeisen tyhjänäkään puhkaista, rikkoa tai polttaa.

Useimpien painepakkauksessa olevien inhaloitavien lääkevalmisteiden tavoin myös tämän lääkevalmisteen hoitoteho saattaa heikentyä silloin, kun säiliö on kylmä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattiosumute, suspensio on alumiinisäiliössä, jossa on tarkoitukseen sopiva annosventtiili ja muovinen annostelija, jossa on annoslaskin ja pölysuojus. Valmiste on pussissa, jossa on piidioksidigeeliä.

Jokaisessa inhalaattorissa on 120 mitattua annosta.

Pakkauskoko: 1 x 120 mitattua annosta/inhalaattori.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaattiosumute, suspensio: 31688

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaattiosumute, suspensio: 31689

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.2.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.8.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.7.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/125 mikrog/dos inhalationsspray, suspension  
Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/250 mikrog/dos inhalationsspray, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En uppmätt dos salmeterol/flutikasonpropionatinhalationsspray innehåller:  
25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 125 eller 250 mikrogram flutikasonpropionat (från ventilen). Detta motsvarar 21 mikrogram salmeterol och 110 eller 220 mikrogram flutikasonpropionat från inhalatorn (den dos som frigörs från inhalatorn).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, suspension.

Behållaren innehåller en vit och homogen suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Salmeterol/Fluticason Orion är avsedd för regelbunden behandling av astma när medicineringsmedel (långverkande beta<sub>2</sub>-agonist och inhalerad kortikosteroid) är lämplig:

- patienter, vars symptom inte fåtts under tillräcklig kontroll med inhalerade kortikosteroider och med inhalerad kortverkande beta<sub>2</sub>-agonist som används ”vid behov”.

eller

- patienter, vars symptom redan är under tillräcklig kontroll med samtidigt använda inhalerade kortikosteroider och en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Salmeterol/Fluticason Orion är endast avsedd för inhalation.

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Salmeterol/Fluticason Orion-inhalationsspray måste användas dagligen även då patienten är symptomfri.

En läkare ska regelbundet omvärdera patientens tillstånd så att styrkan av Salmeterol/Fluticason Orion-inhalationssprayen som patienten får hålls optimal, och dosen ska endast ändras enligt läkarens instruktioner.

**Dosen anpassas till den lägsta dosen som håller symptomen effektivt under kontroll. Om den lägsta dosen av kombinationsläkemedlet två gånger per dygn räcker till för att hålla symptomen under kontroll kan man efter detta prova enbart inhaleade kortikosteroider.** Alternativt kan de patienter som behöver en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist ta salmeterol/flutikasonpropionat en gång per dygn, om detta är enligt den behandlande läkaren tillräckligt för att hålla sjukdomen under kontroll. Om dosering en gång per dygn används hos en patient som haft symptom på natten, ska dosen tas på kvällen. Om patientens symptom tidigare uppträtt huvudsakligen under dagtid, ska läkemedlet tas på morgonen.

Patienten ska ges den styrkan av Salmeterol/Fluticason Orion-inhalationssprayen, vars flutikasonpropionatdos är lämplig för svårighetsgraden av patientens sjukdom.

Läkaren som ordinerar läkemedlet ska vara medveten om att, jämfört med andra inhalationssteroider, är flutikasonpropionat lika effektiv vid behandlingen av astma med en ungefär hälften mindre dygnsdos i mikrogram. Om en enskild patient behöver en dosering som avviker från de rekommenderade terapeutiska doseringarna, ska en lämplig dos beta<sub>2</sub>-agonist och/eller kortikosteroid ordineras till patienten.

#### Rekommenderade doser

##### Vuxna och minst 12-åriga ungdomar

- Två inhalationer som innehåller 25 mikrogram salmeterol och 125 mikrogram flutikasonpropionat två gånger per dygn.  
eller
- två inhalationer som innehåller 25 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat två gånger per dygn.

Någon klar fördel har inte påvisats jämfört med inledning av underhållsbehandling med enbart inhalerbar flutikasonpropionat då en eller två svårighetsgradskriterier inte uppfylls. Vanligtvis är inhaleade kortikosteroider fortfarande förstahandsbehandling för de flesta patienterna. Salmeterol/Fluticason Orion är inte avsedd för initial behandling av mild astma.

För en patient som har eller troligtvis har svårigheter med att koordinera frigörelsen av inhalationsdosen med inandningen, rekommenderas användning av en inhalationsbehållare tillsammans med Salmeterol/Fluticason Orion-inhalationssprayen.

En inhalationsbehållare, såsom Volumatic, AeroChamber Plus eller andra inhalationsbehållare, kan användas (enligt nationella riktlinjer). Farmakokinetiska data från engångsdosering har visat att systemisk exponering för salmeterol och flutikason kan förändras vid användningen av olika inhalationsbehållare (se avsnitt 4.4).

Patienten ska instrueras att använda och sköta om inhalatorn och inhalationsbehållaren på rätt sätt, och patientens teknik ska kontrolleras för att säkerställa optimal tillförsel av det inhaleade läkemedlet till lungorna. Patienter ska hela tiden använda samma typ av inhalationsbehållare, eftersom byte av inhalationsbehållare kan orsaka förändringar i mängden läkemedel som tillförs i lungorna (se avsnitt 4.4).

Dosen ska alltid anpassas på nytt till den lägsta effektiva dosen då inhalationsbehållaren tas i bruk eller byts ut.

### Särskilda patientgrupper

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga data om användning av salmeterol/flutikasonpropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### Bruksanvisning

Patienten ska instrueras om korrekt användning av inhalatorn (se bipacksedeln).

Under inhalationen ska patienten helst sitta eller stå. Inhalatorn ska hållas i upprätt läge under användningen.

### Kontroll av inhalatorn

Före inhalatorn används för första gången ska patienten avlägsna munstyckets skydd genom att lätt trycka på dess båda sidor, skaka inhalatorn ordentligt, hålla i den med fingrarna och tummen så att tummen stöder inhalatorns botten under munstycket, och frigöra fyra doser i luften för att försäkra att inhalatorn fungerar. Inhalatorn ska alltid skakas direkt innan spraydosen frigörs. Om inhalatorn inte har använts på en vecka eller längre ska munstyckets skydd avlägsnas och patienten ska skaka inhalatorn ordentligt och frigöra två doser i luften.

### Administreringssätt

1. Patienten ska avlägsna munstyckets skydd genom att lätt trycka på dess båda sidor.
2. Patienten ska kontrollera att det inte finns lösa delar på inhalatorns in- eller utsida eller i munstycket.
3. Patienten ska skaka inhalatorn ordentligt. På detta sätt försäkras det att eventuella lösa delar avlägsnas och inhalatorns innehåll blandas jämnt.
4. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt mellan tummen och de andra fingrarna så att tummen stöder inhalatorns botten under munstycket.
5. Patienten ska andas ut så länge det känns bekvämt. Efter detta sätts munstycket i munnen mellan tänderna och läpparna sluts ordentligt runt den. Patienten ska instrueras att inte bita munstycket.
6. Genast när patienten börjar andas in genom munnen ska patienten ordentligt trycka ner inhalatorns övre del, varvid salmeterol/flutikasonpropionatdosen frigörs. Patienten ska samtidigt andas in jämnt och djupt.
7. Medan patienten håller andan ska inhalatorn tas ut ur munnen och fingret flyttas från inhalatorns ovandel. Patienten ska fortsätta att hålla andan så länge det känns bekvämt.
8. För att ta en ytterligare inhalation ska patienten hålla inhalatorn upprätt och vänta ungefär en halv minut före punkt 3–7 kan upprepas.
9. Patienten ska omedelbart sätta munstyckets skydd tillbaka i rätt ställning genom att trycka på det ordentligt tills ett knäpp hörs. Det krävs inte mycket kraft för att knäppa skyddet tillbaka på sin plats.

### **VIKTIGT**

Patienten ska inte skynda igenom steg 5, 6 och 7. Det är viktigt att patienten börjar andas in så långsamt som möjligt direkt innan inhalatorn används. Patienten bör öva inhalationstekniken framför en spegel de första gångerna. Om det ser ut att komma ”dimma” från inhalatorns övre del eller mungiporna ska patienten börja om från punkt 3.

Patienten ska skölja munnen med vatten och spotta ut vattnet och/eller borsta tänderna efter varje läkemedelsdos för att minimera risken för kandidos i mun och svalg samt heshet.

Patienten ska förbereda sig för att skaffa en ny inhalator när dosräknaren visar siffran ”40” och dess färg ändras från grönt till rött. Användningen av inhalatorn ska avslutas då dosräknaren visar siffran ”0”, eftersom den mängd som finns kvar i inhalatorn inte nödvändigtvis räcker till för en hel dos. Siffrorna i dosräknaren ska inte försöka ändras och räknaren ska inte avlägsnas från inhalatorn. Dosräknaren är en fast del av inhalatorn och siffran den visar kan inte återställas.

### Rengöring

Inhalatorn ska rengöras minst en gång i veckan.

1. Avlägsna munstyckets skydd.
2. Avlägsna inte dosbehållaren ur plasthöljet.
3. Torka munstyckets in- och utsida samt plasthöljet med en torr duk eller pappersservett.
4. Sätt tillbaka munstyckets skydd på sin plats i rätt ställning. Detta kräver inte mycket kraft utan skyddet borde knäppas på sin plats.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Salmeterol/flutikasonpropionat ska inte användas för behandling av akuta astmasymptom som kräver snabb och kortverkande bronkodilatering. Patienten ska uppmanas till att alltid ha med sig läkemedlet som patienten använder för att lindra en akut astmaattack.

Patienten får inte inleda salmeterol/flutikasonpropionatmedicineringen under ett försämringstillstånd av astman eller vid signifikant försvårad eller akut försvårad astma.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och försämringsskeden kan förekomma under behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat. Patienten ska uppmanas att fortsätta medicineringen, men vända sig till läkare om astmasymptomen inte hålls under kontroll eller om de blir värre efter att behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat inleds.

Ökat behov av användningen av attackläkemedel (kortverkande bronkodilatorer) eller minskad respons till dem tyder på försämrad astmakontroll och en läkare ska utvärdera patientens tillstånd.

Plötsligt och progressivt försämrad astmakontroll är ett eventuellt livshotande tillstånd, och läkaren ska omedelbart utvärdera patientens tillstånd. En höjning av kortikosteroiddosen ska övervägas.

När astmasymptomen är under kontroll kan gradvis minskning av salmeterol/flutikasonpropionatdosen övervägas. Regelbunden övervakning av patienten är viktigt när medicineringen minskas. Den lägsta effektiva dosen av salmeterol/flutikasonpropionat ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat ska inte avslutas plötsligt på grund av risken för försämring av astma. Medicineringen ska minskas stegvis under en läkares övervakning.

Liksom med annan inhalationsmedicinering med kortikosteroider ska försiktighet iakttas vid administrering av salmeterol/flutikasonpropionat till en patient med aktiv eller vilande lungtuberkulos,

eller med en luftvägsinfektion som orsakas av svamp, virus eller av någon annan orsak. Vid behov bör lämplig behandling inledas snabbt.

I vissa sällsynta fall kan salmeterol/flutikasonpropionat orsaka hjärtarytmier, såsom supraventrikulär takykardi, extrasystole och förmaksflimmer, samt en svag övergående minskning av serumets kaliumkoncentration vid användning av höga terapeutiska doser. Salmeterol/flutikasonpropionat ska administreras med försiktighet till patienter med svåra kardiovaskulära störningar, arytmier, diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller benägenhet för låg serumkoncentration av kalium.

Förhöjd blodglukoshalt har rapporterats i vissa mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.8). Detta ska tas i beaktande då läkemedlet ordineras till patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Liksom med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm med relaterad och omedelbar ökning av väsende andning och andnöd förekomma efter administrering. Paradoxal bronkospasm lindras med en snabbt verkande bronkodilaterare och ska behandlas omedelbart. Användningen av salmeterol/flutikasonpropionat ska omedelbart avslutas och vid behov ska en alternativ behandling inledas enligt en bedömning av situationen.

Farmakologiska biverkningar av beta<sub>2</sub>-agonistbehandling, såsom darrning, palpitation och huvudvärk, har rapporterats. De är dock oftast övergående och minskar med regelbunden behandling.

Alla inhalede kortikosteroider kan orsaka systemiska effekter, särskilt om de används långvarigt med höga doser. Sannolikheten för uppkomsten av dessa biverkningar är betydligt mindre än vid användningen av orala kortikosteroider. Eventuella systemiska effekter är Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, minskad mineraltäthet i ben, katarakt och glaukom, samt mer sällan olika psykiska och beteenderelaterade effekter, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken "Pediatrik population" nedan för information om systemiska effekter av inhalede kortikosteroider hos barn och unga). **Det är därför viktigt att patientens tillstånd utvärderas regelbundet och att den lägsta dosen av den inhalede kortikosteroiden som håller astman under kontroll används.**

Långvarig behandling med höga doser av inhaled kortikosteroid kan leda till binjuresuppression och akut binjurekris. Binjuresuppression och akut binjurekris har observerats i vissa mycket sällsynta fall även då flutikasonpropionatdosen varit minst 500 men under 1 000 mikrogram. Akut binjurekris kan eventuellt utlösas av trauma, kirurgiskt ingrepp, infektion eller snabb dosminskning. Symptomen som uppkommer är vanligen vaga, och de kan vara aptitlöshet, magsmärta, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkning, hypotension, sänkt medvetandegrad, hypoglykemi och krampanfall. Tillägg av systemiskt kortikosteroidskydd bör övervägas vid stressituationer eller elektiv kirurgi.

Systemisk absorption av salmeterol och flutikasonpropionat sker huvudsakligen via lungorna. Eftersom användning av inhalationsbehållare kan öka mängden läkemedel som kommer till lungorna, ska det uppmärksammas att detta eventuellt kan öka risken för systemiska biverkningar. Enligt farmakokinetiska data från engångsdosering kan den systemiska exponeringen för salmeterol och flutikasonpropionat t.o.m. fördubblas då salmeterol- och flutikasonpropionatinhalationsspray, suspension tas med hjälp av Volumatic-inhalationsbehållaren jämfört med användning med AeroChamber Plus-inhalationsbehållaren.

Nyttorna av inhalationsbehandling med flutikasonpropionat bör minska behovet av orala steroider, men för en patient som byter från oral steroidbehandling kan risken för nedsatt binjurefunktion bibehållas betydligt länge. Därför ska särskild försiktighet iakttas vid behandling av en sådan här patient, och binjurebarkfunktionen bör övervakas regelbundet. En patient som tidigare behövt höga kortikosteroiddoser vid nödfall kan också vara i riskzonen. I nödsituationer eller elektiva situationer som sannolikt orsakar stress för patienten ska man alltid komma ihåg möjligheten att patientens binjurar inte

fungerar ordentligt ännu, och lämplig kortikosteroidbehandling ska övervägas. Svårt nedsatt binjurefunktion kan kräva konsultering av en specialläkare före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan höja plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat kraftigt. Samtidigt bruk av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas, om inte den eventuella nyttan för patienten är större än risken för systemiska biverkningar orsakade av kortikosteroider. Risken för systemiska biverkningar ökar också vid samtidig användning av flutikasonpropionat och andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

### Lunginflammation hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom

I en 3-årig studie med patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) rapporterades mera nedre luftvägsinfektioner (särskilt lunginflammation och bronkit) hos patienter som fick en fast kombination av salmeterol och flutikasonpropionat med Diskus/Accuhaler, än hos patienter som fick placebo (se avsnitt 4.8). I den 3-åriga KOL-studien var den största risken att utveckla lunginflammation hos äldre patienter och patienter med ett lågt BMI ( $< 25\text{kg/m}^2$ ), och hos patienter, vars sjukdom var mycket svår ( $\text{FEV}_1 < 30\%$  av referensvärdet) oberoende av vilken behandling de fick. De behandlande läkarna ska komma ihåg möjligheten för lunginflammation och övriga nedre luftvägsinfektioner, eftersom symptomen på dessa infektioner ofta liknar symptomen på förvärring av KOL. Om en patient med svår KOL har haft lunginflammation, ska behandlingen med Salmeterol/Fluticason Orion omvärderas. Säkerheten och effekten av Salmeterol/Fluticason Orion-behandlingen har inte påvisats hos patienter med KOL, och därför är Salmeterol/Fluticason Orion inte avsedd för behandling av patienter med KOL.

Samtidigt bruk av systemiskt administrerat ketokonazol ökar systemisk exponering för salmeterol signifikant. Detta kan öka frekvensen av systemiska effekter (t.ex. förlängning av  $\text{QT}_c$ -tiden och palpitation). Därför ska samtidig användning av ketokonazol och övriga potenta CYP3A-hämmare undvikas, om nyttorna inte är större än den eventuellt förhöjda risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandlingen (se avsnitt 4.5).

### Pediatrisk population

Under 16-åriga unga som behandlas med höga flutikasonpropionatdoser (normalt  $\geq 1\,000$  mikrogram per dygn) kan ha en särskild risk för systemiska biverkningar. De kan särskilt förekomma då höga doser används långvarigt. Eventuella systemiska effekter är Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, akut binjurekris, fördröjd tillväxt hos unga, samt mer sällan olika psykiska och beteenderelaterade effekter, såsom psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression. För en ung person bör man överväga en remiss till en specialist inom pediatrik lungmedicin.

Regelbunden övervakning av längdtillväxten rekommenderas för unga som behandlas långvarigt med inhalerade kortikosteroider.

Den lägsta dosen av den inhalerade kortikosteroiden som håller astman effektivt under kontroll ska användas.

### Synstörning

I samband med användning av systemiska eller topikala kortikosteroider kan det rapporteras om synstörningar. Om patienten uppvisar dimsynsliknande symptom eller andra synstörningar, ska patienten hänvisas till en ögonläkare som utvärderar de eventuella orsakerna till symptomen. Dessa kan vara katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller hämma effekten av salmeterol. Användning av både icke-selektiva och selektiva betablockerare ska undvikas vid behandlingen av patienter med astma såvida inte tvingande skäl kräver användningen av dem. Behandling med beta<sub>2</sub>-agonister kan orsaka eventuellt allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet ska iakttas under en svår, akut astmaattack, eftersom samtidig användning av xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella denna effekt.

Samtidig användning av andra läkemedel som innehåller beta-adrenerga ämnen kan ha en eventuell additiv effekt.

### Flutikasonpropionat

Plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat är normalt mycket liten efter en inhalerad dos, vilket beror på omfattande förstapassagemetabolism och hög systemisk clearance via cytokrom CYP3A4 i tarmen och levern. På grund av detta har flutikasonpropionat sannolikt inte kliniskt signifikanta interaktioner med andra läkemedel.

I en interaktionsstudie med friska personer som fick flutikasonpropionat intranasalt, ökade ritonavir (en mycket potent hämmare av cytokrom CYP3A4) 100 mg två gånger per dygn plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger, vilket resulterade i betydligt mindre serumkoncentration av kortisol. Data om denna interaktion för inhalerad flutikasonpropionat saknas, men plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat förväntas stiga märkbart. Samtidigt bruk med CYP3A-hämmare, inklusive preparat som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Cushings syndrom och binjurebarkssuppression har rapporterats. Denna kombination ska undvikas såvida nyttan inte är större än den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, varvid patienten ska övervakas i fall av systemiska biverkningar av kortikosteroider.

I en liten studie med friska frivilliga ökade den mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol exponeringen för flutikasonpropionat med 150 % efter en inhalation. Till följd av detta minskade plasmakoncentrationen av kortisol mera än vid användningen av endast flutikasonpropionat. Samtidigt bruk av flutikasonpropionat och andra potenta CYP3A-hämmare (såsom itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat) och måttligt potenta CYP3A-hämmare (såsom erytromycin) förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systemiska biverkningar. Samtidigt bruk ska undvikas såvida inte nyttan av behandlingen är större än risken för eventuella biverkningar förknippade med systemisk kortikosteroidexponering, varvid patientens tillstånd ska övervakas på grund av risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider.

### Salmeterol

#### *Potentia CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg oralt en gång per dygn) tillsammans med salmeterol (50 mikrogram inhalerat två gånger per dygn) till 15 friska försökspersoner under 7 dygn resulterade i en signifikant ökning i plasmaexponering för salmeterol (1,4-faldig  $C_{max}$  och 15-faldig AUC). Detta kan leda till en ökad frekvens av andra systemiska effekter av salmeterolbehandling (t.ex. förlängning av QT<sub>c</sub>-tiden och palpitation) jämfört med användning av enbart salmeterol eller ketokonazol (se avsnitt 4.4). Kliniskt signifikanta effekter observerades inte på blodtrycket, hjärtats slagfrekvens, glukos- och kaliumkoncentrationer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol förlängde inte elimineringens halveringstid av salmeterol, och ökade inte ackumuleringen av salmeterol vid upprepad administrering.



Samtidig administrering av ketokonazol ska undvikas, såvida nyttorna inte är större än den eventuellt förhöjda risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandlingen. Andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itakonazol, telitromycin, ritonavir) är sannolikt förknippade med en liknande risk för interaktioner.

#### *Måttligt potenta CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg oralt tre gånger per dygn) och salmeterol (50 mikrogram inhalerat två gånger per dygn) till 15 friska försökspersoner under 6 dygn ökade exponeringen för salmeterol en aning, men inte statistiskt signifikant (1,4-faldig  $C_{max}$  och 1,2-faldig AUC). Samtidig administrering med erytromycin var inte associerad med allvarliga biverkningar.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

En stor mängd data (från över 1 000 graviditeter) om användningen av salmeterol/flutikasonpropionat vid behandling av gravida kvinnor tyder inte på foster- eller neonataltoxicitet som orsakar missbildningar. I djurförsök har reproduktionstoxicitet observerats efter administrering av beta-2-adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Administrering av salmeterol/flutikasonpropionat till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade fördelen för modern är större än den eventuella risken för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor ska den lägsta effektiva flutikasonpropionatdosen användas som håller astman tillräckligt under kontroll.

### Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat eller deras metaboliter utsöndras i människans bröstmjolk.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat och deras metaboliter utsöndras i mjölken hos diande råttor.

Risker för ammande nyfödda barn / spädbarn kan inte uteslutas. Det måste bestämmas om man ska avbryta amningen eller behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat med hänsyn till amningens fördelar för barnet och behandlingens fördelar för modern.

### Fertilitet

Det finns inga data om människor. I djurförsök hade salmeterol eller flutikasonpropionat inga effekter på fertiliteten.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter ska informeras om att dimsyn kan förekomma under behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat. Försiktighet ska därför iaktas vid bilkörning och användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Eftersom salmeterol/flutikasonpropionat inhalationsspray, suspension innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan liknande biverkningar och biverkningar med samma svårighetsgrad förväntas som

vid användningen av båda läkemedlen ensamt. Samtidig användning av dessa två läkemedel har inte observerats orsaka andra biverkningar.

Biverkningar relaterade till användning av salmeterol/flutikasonpropionat är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarnas frekvenser baserar sig på kliniska forskningsdata. Incidensen i placebogruppen har inte beaktats.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Kandidos i mun och svalg Pneumoni Bronkit Kandidos i matstruppen	Vanliga Vanliga <sup>1,3</sup> Vanliga <sup>1,3</sup> Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Andningssymptom (andnöd) Angioödem (huvudsakligen i ansikte och svalg) Andningssymptom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta  Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom och Cushingoida drag, binjuresuppression, fördröjd tillväxt hos barn och unga, minskad mineraltäthet i ben	Sällsynta <sup>4</sup>
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanliga <sup>3</sup> Mindre vanliga <sup>4</sup>
Psykiska störningar	Ängest Sömnstörningar Beteendeförändringar, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta  Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Darrningar	Mycket vanliga <sup>1</sup> Mindre vanliga
Ögon	Katarakt Glaukom Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Mindre vanliga Sällsynta <sup>4</sup> Ingen känd frekvens <sup>4</sup>
Hjärtat	Palpitation Takykardi Förmaksflimmer <i>Angina pectoris</i> Arytmier (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystole)	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Irritation i halsen Heshet/dysfoni Sinuit	Mycket vanliga <sup>2,3</sup> Vanliga Vanliga Vanliga <sup>1,3</sup>

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta <sup>4</sup>
Hud och subkutan vävnad	Kontusion	Vanliga <sup>1,3</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper Frakturer till följd av olyckshändelse Ledvärk Muskelvärk	Vanliga Vanliga <sup>1,3</sup> Vanliga Vanliga

1. Vanligen rapporterade med placebo
2. Mycket vanligen rapporterade med placebo
3. Rapporterade över 3 år i en KOL-studie
4. Se avsnitt 4.4

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av beta<sub>2</sub>-agonistbehandling, såsom darrning, palpitation och huvudvärk, har rapporterats. De är dock oftast övergående och minskar med regelbunden medicinering.

Liksom i samband med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppkomma, varvid väsende andning och andnöd omedelbart ökar efter administrering av läkemedlet. Paradoxal bronkospasm lindras med en snabbt verkande bronkodilaterare och bör behandlas omedelbart. Användningen av salmeterol/flutikasonpropionat bör omedelbart avslutas, patientens tillstånd utvärderas och en ny behandling inledas vid behov.

Hos vissa patienter kan flutikasonpropionatkomponenten av detta kombinationsläkemedel orsaka heshet och kandidos i mun och svalg (torsk), och i vissa mer sällsynta fall kandidos i matstrupen. Både heshet och förekomst av kandidos i mun och svalg kan försöka lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter användning av läkemedlet. Symptomatisk kandidos i mun och svalg kan behandlas med lokalt verkande antimykotika utan att avbryta behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat.

### Pediatrik population

Eventuella systemiska effekter är Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression och fördröjd tillväxt hos unga (se avsnitt 4.4). Unga kan också uppleva ångest, sömnstörningar och beteendeförändringar, 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns inga tillgängliga data från kliniska prövningar angående överdosering av salmeterol/flutikasonpropionat. Nedan finns dock data om överdosering av båda enstaka läkemedel.

### *Salmeterol*

Symptom och tecken på överdosering av salmeterol är yrsel, förhöjt systoliskt blodtryck, diarré, huvudvärk och takykardi. Om behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat måste avbrytas på grund av överdosering av läkemedlets beta-agonistkomponent, ska lämplig ersättande steroidbehandling övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför ska serumets kaliumkoncentrationer övervakas. Kaliumersättning ska övervägas.

### *Flutikasonpropionat*

#### Akut överdosering

Akut inhalering av flutikasonpropionatdoser som överstiger de rekommenderade doserna kan leda till tillfällig suppression av binjurfunktionen. Nödåtgärder är inte nödvändiga, eftersom binjurfunktionen återhämtar sig till det normala inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmans kortisolmätningar.

#### Kronisk överdosering

Binjurfunktionen ska övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan vara nödvändig. Behandlingen ska fortsätta med den rekommenderade dosen för inhalationskortikosteroiden då binjurfunktionen stabiliserats. Se avsnitt 4.4: risk för binjuresuppression.

Övervakning av binjurfunktionen kan vara nödvändig. Vid både akut och kronisk överdosering av flutikasonpropionat ska behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat fortsätta med en lämplig dosering som håller symptomen under kontroll.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK06.

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Salmeterol/flutikasonpropionatinhalationsspray, suspension innehåller salmeterol och flutikasonpropionat, vilka har olika verkningsmekanismer.

Verkningsmekanismerna för de båda substanserna är beskrivna nedan:

#### *Salmeterol*

Salmeterol är en selektiv, långverkande (12 timmar) beta<sub>2</sub>-adrenoreceptoragonist, vars långa sidokedja binder sig till receptorns sekundära bindningsställe (exo-site).

Salmeterol utvidgar luftrören i minst 12 timmar, d.v.s. längre än vanliga kortverkande beta<sub>2</sub>-agonister med rekommenderade doser.

## Flutikasonpropionat

Rekommenderade doser av inhalerad flutikasonpropionat har en antiinflammatorisk glukokortikoideffekt i lungorna, varvid astmasymptomen och försämringsskedena lindras med färre biverkningar jämfört med användningen av systemiskt administrerade kortikosteroider.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Kliniska astmastudier med salmeterol/flutikasonpropionat

I en tolv månader lång studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), där 3 416 vuxna och unga med ihållande astma deltog, jämfördes effekten och säkerheten av salmeterol/flutikasonpropionat med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att ta reda på om det är möjligt att uppnå målen med astmakontrollen. Dosen höjdes med 12 veckors mellanrum tills *\*\*total kontroll* av astman uppnåddes eller tills studieläkemedlet hade höjts till den högsta dosen. GOAL visade att patienter som fick salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll oftare än de patienter som endast behandlades med inhalerade kortikosteroider, och att astmakontroll uppnåddes med en mindre kortikosteroiddos.

*\*Välkontrollerad* astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart inhalerad kortikosteroid. Behandlingstiden till den första veckan, då 50 % av patienterna hade astma *välkontrollerad*, var 16 dagar för gruppen som fått salmeterol/flutikasonpropionat och 37 dagar för gruppen som fått inhalerad kortikosteroid. I undergruppen med astmapatienter som inte tidigare fått steroider, var tiden till patientens första vecka då astma var *välkontrollerad* 16 dagar för gruppen som fått salmeterol/flutikasonpropionat och 23 dagar för gruppen som fått inhalerad kortikosteroid.

#### Sammanfattning av studieresultaten:

	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Procentuell andel av patienterna som uppnådde <i>*välkontrollerad</i> (well controlled, WC) och <i>**totalt kontrollerad</i> (totally controlled, TC) astma under 12 månader				
Medicinering före studien				
Ingen inhalerad kortikosteroid (enbart kortverkande beta-agonist)	78 %	50 %	70 %	40 %
En låg dos inhalerad kortikosteroid ( $\leq 500$ mikrogram beklometasondipropionat eller motsvarande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
En medelhög dos inhalerad kortikosteroid ( $> 500$ – $1\ 000$ mikrogram beklometasondipropionat eller motsvarande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Sammanfattning av resultaten av de tre behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

*\* Välkontrollerad astma*: symptompoängen har varit högre än 1 under högst 2 dagar (symptompoäng 1 definieras enligt följande: symptom uppkom kortvarigt en gång per dag), användning av kortverkande beta-agonist under högst 2 dagar, maximalt 4 gånger, i veckan, expiratorisk peak-flow (PEF) minst 80 % av referensvärdet på morgonen, inga uppvaknanden på natten, inga försämringsskeden och inga biverkningar som kräver förändringar i behandlingen.

\*\* Totalt kontrollerad astma: inga symptom, ingen användning av kortverkande beta-agonister, expiratorisk peak-flow (PEF) minst 80 % av referensvärdet på morgonen, inga uppvaknanden på natten, inga förvärringsperioder och inga biverkningar som kräver förändringar i behandlingen.

Enligt resultaten från denna studie kan salmeterol- och flutikasonpropionatinhalationsspray 50/100 mikrogram/dos två gånger per dygn övervägas som initial behandling för patienter med medelsvår ihållande astma, och vars snabba kontroll över astman anses nödvändig (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppsstudie med 318 patienter i åldern  $\geq 18$  år med ihållande astma utvärderades säkerhet och tolerans vid administrering av två salmeterol/flutikasonpropionatinhalationer två gånger per dygn (dubbel dos) under två veckor. Studien visade att en tvåfaldig administrering av inhalationsmängden för varje styrka av salmeterol/flutikasonpropionat under 14 dygn ökade beta-agonistrelaterade biverkningar en aning (darrning; 1 patient [1 %] vs. 0, palpitation; 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %], muskelkramper 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %]), och en liknande frekvens av biverkningar relaterade till inhalede kortikosteroider (t.ex. oral kandidos; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], heshet; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) jämfört med en inhalation två gånger per dygn. Denna lilla ökning av beta-agonistrelaterade biverkningar ska beaktas om en fördubbling av salmeterol/flutikasonpropionatdosen övervägs till en vuxen patient som behöver kortvarig (upp till 14 dygn) tilläggsbehandling med inhalede kortikosteroider.

## ***Astma***

### *Klinisk multicenterstudie utförd med salmeterol vid behandling av astma (The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART)*

En klinisk multicenterstudie av astma utförd med salmeterol (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial SMART) var en 28 veckor lång undersökning som utfördes i USA, där säkerheten av salmeterol som tillägg till en vanlig astmabehandling jämfört med placebo undersöktes. I undersökningen deltog vuxna och unga patienter. Trots att det inte fanns några signifikanta skillnader i slutmätpunkten, som var en kombination av antalet andningsrelaterade dödsfall och livsfarliga händelser, visade studien en signifikant ökning av astmarelaterade dödsfall hos patienter som fått salmeterol (13 dödsfall i gruppen med 13 176 patienter som behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall i gruppen med 13 179 patienter som fick placebo). Studien var inte avsedd för att utvärdera effekten av samtidigt bruk av inhalede kortikosteroider, och endast 47 % av försökspersonerna rapporterade i början av studien att de använde inhalede kortikosteroider.

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

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt av salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat. I den ena studien deltog vuxna och unga (AUSTRI-studien) och i den andra barnpatienter i åldern 4–11 år (VESTRI-studien). Deltagarna i båda studierna hade medelsvår eller svår ihållande astma och astmarelaterad sjukhusvistelse eller ett försämringsskede av astma under det föregående året. Det primära syftet med båda studierna var att jämföra allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakeal intubering och död) vid non-inferiority arrangemang under behandlingen med en långverkande beta-agonist och inhaled kortikosteroid (salmeterol/flutikasonpropionat) och med enbart inhaled kortikosteroid (flutikasonpropionat). Det sekundära syftet med studierna var att undersöka om behandling med en kombination av långverkande beta-agonist och inhaled kortikosteroid (salmeterol/flutikasonpropionat) var bättre än behandling med endast inhaled kortikosteroid (flutikasonpropionat) med avseende på försämringsskede av astma (definierat som ett tillstånd där försämrad astma krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller sjukhusvård eller akutmottagning på grund av astma, vars behandling krävde användning av systemiska kortikosteroider).

11 679 behandlade deltagare i AUSTRI-studien och 6 208 behandlade deltagare i VESTRI-studien randomiserades. I båda studierna nådde man målet (non-inferiority) avseende den primära slutmätpunkten för säkerheten (se nedanstående tabell).

**Allvarliga astmarelaterade händelser i de 26 veckor långa AUSTRI- och VESTRI-studierna**

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n=5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n=5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n=3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n=3 101)
Sammanfattad slutmätning (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakeal intubering eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	27 (0,7 %)
Risquot för salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % CI)	1,029 (0,638–1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726–2,272) <sup>b</sup>	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakeal intubering	0	2	0	0

<sup>a</sup> Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,0, ansågs behandlingen jämförbar (non-inferiority).

<sup>b</sup> Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,675, ansågs behandlingen jämförbar (non-inferiority).

Gällande den sekundära slutmätningen av effekten observerades det i båda studierna en kortare tid till det första försämringsskedet av astma för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat. Resultatet var dock statistiskt signifikant endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n=5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n=5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n=3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n=3 101)
Antal deltagare, vars astma förvärrades	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risquot för salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95-procentig CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

***Läkemedel innehållande flutikasonpropionat vid behandlingen av astma under graviditet***

En retrospektiv epidemiologisk observationell kohortstudie där man använde sig av elektroniska patientjournaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för betydliga medfödda missbildningar i en grupp som under den första graviditetstrimestern exponerats för enbart inhalerat flutikasonpropionat och/eller en kombination av inhalerat salmeterol och flutikasonpropionat jämfört med övriga inhaleda kortikosteroider utan flutikasonpropionat. Ingen placebokomparator användes i studien.

I en astmakohort med 5 362 deltagare som blivit exponerade för inhalerad kortikosteroid under den första graviditetstrimestern konstaterades 131 betydande medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) av fallen hade exponerats för flutikasonpropionat eller en kombination av salmeterol och flutikasonpropionat, och i 42 fall av dessa konstaterades betydande medfödd missbildning. Den justerade oddskvoten för betydande medfödda missbildningar under 1 år var 1,1 (95 % konfidensintervall: 0,5–2,3) för kvinnor med medelsvår astma, och 1,2 (95 % konfidensintervall: 0,7–2,0) för kvinnor med signifikant eller svår astma, då flutikasonpropionatexponerade jämfördes med såna som exponerats för övriga inhalerade kortikosteroider (utan flutikasonpropionat). Ingen skillnad i risken för betydande medfödda missbildningar upptäcktes efter exponering för endast inhalerat flutikasonpropionat under första graviditetstrimestern jämfört med gruppen som exponerats för en kombination av inhalerad salmeterol och flutikasonpropionat. Den absoluta risken för medfödda missbildningar för alla svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0–2,9 per 100 flutikasonpropionatexponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultat från databasen för allmänmedicin (General Practise Research Database) som fåtts från 15 840 graviditeter där ingen astmabehandling använts (2,8 betydande medfödda missbildningar per 100 graviditeter).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När salmeterol och flutikasonpropionat administrerades tillsammans som inhalation var farmakokinetiken av båda komponenterna liknande med vad som hade upptäckts när läkemedlen administrerades enskilt. Därför kan farmakokinetiken för båda läkemedlen granskas skilt.

### Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungorna; därför är plasmans läkemedelshalt inte ett mått på behandlingseffekten. Dessutom finns det begränsade data om salmeterolens farmakokinetik, eftersom plasmakoncentrationen av salmeterol är så låg (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) efter inhalation av terapeutiska doser att det är tekniskt svårt att bestämma den.

### Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten av en inhalerad engångsdos av flutikasonpropionat hos friska människor är ca 5–11 % av den nominella dosen enligt den använda inhalatorn. Den systemiska exponeringen av astmapatienter för inhalerat flutikasonpropionat har konstaterats vara mindre.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna och är snabb i början men blir senare långsammare. Slutdelen av inhalationsdosen kan sväljas men dess effekt på den systemiska exponeringen är minimal på grund av läkemedlets låga vattenlöslighet och förstapassagemetabolism. På grund av detta är den orala biotillgängligheten mindre än 1%. Systemisk exponering ökar linjärt med ökad inhalerad dos.

Elimineringen av flutikasonpropionat karaktäriseras av hög plasmaclearance (1 150 ml/min), stor distributionsvolym vid jämviktsläget (ca 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar.

Bundenheten till plasmans proteiner är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras mycket snabbt ur den systemiska cirkulationen genom att huvudsakligen metaboliseras genom cytokrom P450 CYP3A4-enzymet till en inaktiv karboxylsyrametabolit. Även andra oidentifierade metaboliter har upptäckts i avföringen.

Njurclearance av flutikasonpropionat är nästan obefintlig. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen, främst som metaboliter. Den största delen av dosen utsöndras i avföringen som metaboliter och oförändrat läkemedel.



### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

De enda säkerhetsrelaterade oroväckande frågorna för människan som framkommit vid djurförsök där salmeterol och flutikasonpropionat administrerats skilt, är följder av alltför starka farmakologiska effekter.

I reproduktionsstudier på djur har glukokortikosteroider visats orsaka missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). Resultaten av dessa djurförsök har dock inte visat sig ha någon betydelse vid användning av rekommenderade doser hos människan. I djurförsök utförda med salmeterol har embryotox och fostertoxicitet observerats endast med höga exponeringsnivåer. Vid samtidig administrering av båda läkemedlen observerades ökad incidens av förflyttad navelartär och ofullständig förbening av nackbenet hos råttor då doser med kända glukokortikoidinducerade missbildningar användes. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat visade någon potential för genetisk toxicitet.

Flera djurarter exponerades dagligen under två års tid för väldigt höga aerosolhalter som tydligt överskred sannolika doser för patienter. I dessa studier visade sig det CFC-fria drivmedlet norfluran inte ha några toxiska effekter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Drivmedel: Norfluran (HFA 134a).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Lägg munstyckets skydd ordentligt på sin plats och knäpp fast det. Behållaren innehåller vätska under tryck.

Förvaras vid högst 25 °C. Får inte utsättas för temperaturer över 50 °C. Behållaren får inte punkteras, söndras eller brännas fastän den är tydligt tom.

Liksom med de flesta inhalerade läkemedel i tryckbehållare kan den terapeutiska effekten av detta läkemedel minska när behållaren är kall.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Salmeterol/flutikasonpropionatinhalationsspray, suspension finns i en aluminiumbehållare med en lämplig doseringsventil och en inhalator i plast, med dosräknare och dammskydd. Preparatet finns i en påse med gel av kiseldioxid.

Varje inhalator innehåller 120 uppmätta doser.

Förpackningsstorlek: 1 x 120 uppmätta doser/inhalator.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/125 mikrog/dos inhalationsspray, suspension: 31688

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/250 mikrog/dos inhalationsspray, suspension: 31689

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26.2.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 4.8.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.7.2020