

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi Salmex 50 mikrog / 100 mikrog -annos sisältää noin 13,3 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Salmex 50 mikrog / 250 mikrog -annos sisältää noin 13,2 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Salmex 50 mikrog / 500 mikrog -annos sisältää noin 12,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Salmex on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun yhdistelmävalmisteen (pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin) katsotaan sopivan potilaan hoitoon:

- potilaan tilaa ei saada riittävään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävällä inhaloitavalla lyhytvaikutteisella beeta₂-agonistilla

tai

- potilaan tila on jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta₂-agonistia.

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

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salmex on tarkoitettu keuhkohtaumataudin oireenmukaiseen hoitoon potilaille, joiden FEV₁ on alle 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataattoria), joilla on aiemmin ollut toistuvia pahenemisvaiheita ja joilla on merkittävästi oireita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antoreitti: Inhalaationa.

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

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta Salmex-annostus pysyy optimaalisena ja jotta hoitoa muutetaan vain lääkärin suosituksesta. **Annos on titrattava pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Kun oireet pysyvät hallinnassa annettaessa yhdistelmä lääkkeen pienintä vahvuutta kahdesti vuorokaudessa, seuraavaksi voidaan kokeilla hoitoa yksinään käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla.** Vaihtoehtoisesti pitkävaikutteista beeta₂-agonistia tarvitsevien potilaiden Salmex-annos voidaan säätää yhteen annokseen vuorokaudessa, jos se lääkkeen määrääjän mielestä riittää sairauden hallintaan. Jos lääkettä annetaan kerran vuorokaudessa ja potilaalla on aiemmin ollut yöllisiä oireita, annos pitää antaa illalla. Jos potilaalla on aiemmin ollut oireita pääasiassa päivällä, annos pitää antaa aamulla.

Potilaille tulee antaa sitä Salmex-vahvuutta, joka sisältää sopivan flutikasonipropionaattiannoksen sairauden vaikeusasteeseen nähden. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopivat annokset beeta₂-agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelut annokset:

Astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret:

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

tai

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

tai

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

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

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

Pediatriset potilaat

Vähintään 4-vuotiaat lapset

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

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

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

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Aikuiset:

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

Erityispotilasryhmät

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

Inhalaattorin käyttö

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin vaikeutuminen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Salmex voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää seerumin kaliumpitoisuuden pienenemistä, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Salmex-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epänormaali sydänrytmi, ja potilaille, joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta pieneen seerumin kaliumpitoisuuteen.

Hyperglykemia

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

Beeta₂-agonistihoidon farmakologisia häirtävaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Apuaineet

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

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

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

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

Inhaloidun flutikasonipropionaatin vaikutusten pitäisi minimoida oraalisteroidien käyttötarve, mutta oraalisesta steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneen lisämunuaisen toimintareservin riski säilyä huomattavan pitkään. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Potilailla, jotka ovat aiemmin tarvinneet suuria kortikosteroidiannoksia hätätilanteiden hoitoon, saattaa myös olla tällainen

riski. Tällaiset reservien heikkenemisen jäännösvaikutukset on huomioitava aina stressiä aiheuttavissa hätätilanteissa ja suunniteltujen toimenpiteiden yhteydessä, ja asianmukaisen kortikosteroidihoiton aloittamista on harkittava. Lisämunuaisten toiminnan heikkenemisen laajuus saattaa vaatia erikoislääkärin konsultaatiota ennen suunniteltuja toimenpiteitä.

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

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

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

Näköhäiriöt

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

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti vähintään 1000 mikrogrammaa vuorokaudessa) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmentyä varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet,

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

Pitkääikaista inhaloitua kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. **Inhaloitavan kortikosteroidin annos on vähennettävä pie nimpään mahdolliseen annokseen, jolla oire et saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa.**

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulisi välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä. Beeta₂-agonistihoidosta saattaa aiheutua mahdollisesti vakava hypokalemia. Akuuttia vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska samanaikainen hoito ksantiinijohdoksilla, steroideilla ja diureeteilla saattaa voimistaa tällaista vaikutusta.

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

Flutikasonipropionaatti

Normaalisti flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on inhalaatio-annoksen jälkeen hyvin pieni, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi CYP3A4:n välittämästä systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatti ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille tutkimushenkilöille intranasaalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ritonaviiri (hyvin voimakas sytokromi CYP3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Inhaloidusta flutikasonipropionaatista ei ole tätä yhteisvaikutusta koskevia tietoja, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa oletetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaisen toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin glukokortikoidien systeemisten haittavaikutusten riski.

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

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4-estäjät

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

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

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

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (enemmän kuin 1000 raskautta) ei osoita Salmex-valmisteella olevan epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia eikä sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta β 2-adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3). Salmex-valmisteen käyttöä raskaana oleville naisille tulisi harkita vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Tutkimukset ovat osoittaneet, että salmeteroli ja flutikasonipropionaatti ja niiden metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Elinjärjestelmä:	Haittatapahtumat	Esiintymistiheys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleinen ^{1, 3, 5}
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen ^{1, 3}
	Ruokatorven kandidiaasi	Harvinainen

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

1. Raportoitu yleisesti lumelääkeryhmässä

2. Raportoitu hyvin yleisesti lumelääkeryhmässä

3. Raportoitu kolmen vuoden aikana COPD-tutkimuksessa
4. Ks. kohta 4,4
5. Ks. kohta 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Beeta₂-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Salmeterolin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat heitehuimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Salmex-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen beeta-agonistikomponentin yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokalemia saattaa myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata. Kaliumkorvaushoitoa pitää harkita.

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

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Lisämunuaisreserviä pitää seurata ja systeeminen kortikosteroidihoito saattaa olla tarpeen. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla

kortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaisen toiminta on vakautunut. Ks. kohta 4.4: lisämunuaisen toiminnan lomaantumisen riski.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) beeta₂-adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan.

Salmeteroli saa aikaan pidempään, vähintään 12 tuntia, kestäväen keuhkoputkien laajenemisen kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten beeta₂-agonistien suositusannokset.

Flutikasonipropionaatti:

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä tehdyt kliiniset astmatutkimukset

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

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

Yhteenveto tutkimustuloksista:

Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Hoito ennen tutkimusta	Salmeteroli/flutikasonipropionaatti		Flutikasonipropionaatti	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa	78 %	50 %	70 %	40 %

kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)				
Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai ekvivalenttia/vuorokausi)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia (> 500 – 1000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai ekvivalenttia/vuorokausi)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotason yhdistetyt tulokset	71 %	41 %	59 %	28 %

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

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

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

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 318 vähintään 18-vuotiasta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta, arvioitiin turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän vahvuuden inhalaatiomäärän kaksinkertaistaminen 14 vuorokauden ajaksi johti pieneen beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrän lisääntymiseen (vapina: 1 potilas [1 %] vs. 0; palpitaatio: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]; lihaskouristukset: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) ja samankaltaiseen kortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuuteen (esim. suun kandidiaasi: 6 [6 %] vs. 16 [8 %]; käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %] verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti vuorokaudessa. Pieni beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrän lisääntyminen on otettava huomioon, jos harkitaan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) lisähoitoa inhaloitavalla kortikosteroidilla.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä tehdyt kliiniset keuhkohtaumatautitutkimukset TORCH oli kolmivuotinen tutkimus, jossa selvitettiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeterolin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatin 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai lumelääkkeen vaikutusta keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden kaikista syistä johtuvaan kuolleisuuteen. Keuhkohtaumatautipotilaat, joilla alkutilanteen FEV₁ ennen bronkodilataatiokoetta oli alle 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun lääkehoitoon. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista keuhkohtaumataudin lääkehoitoa paitsi inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden elossaolo vuoden 3 kohdalla arvioitiin riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla vertailussa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä vs. lumelääke.

	Lumelääke N = 1524	Salmeteroli 50 N = 1521	Flutikasonipropionaatti 500 N = 1534	Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä 50/500 N = 1533
Kaikista syistä johtunut kuolleisuus vuoden 3 kohdalla				
Kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. Lumelääke (luottamusväli) p-arvo	-	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Riskisuhde salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä 50/500 vs. komponentit (luottamusväli) p-arvo	-	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	-
1. P-arvo ei merkitsevä, kun kaksi ensisijaisen tehovertailun välianalyysiä (log rank -analyysi, stratifioitu tupakointistatuksen mukaan) otetaan huomioon.				

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

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

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

St George's Respiratory Questionnaire (SRGQ) -kyselyllä mitattu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kaikilla aktiivista lääkettä sisältäneillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä -3,1 yksikköä lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli -4,1 – -2,1; $p < 0,001$). Salmeteroliin verrattuna se oli -2,2 yksikköä ($p < 0,001$) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna -1,2 yksikköä ($p = 0,017$). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkittävänä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittatapahtumana kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % lumelääkeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ja lumelääkkeen välinen riskisuhde: 1,64 (95 %:n luottamusväli: 1,33–2,01; $p < 0,001$). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijassa keuhkokuumeesta johtuvien hoidonaikeisten kuolemien määrä oli lumelääkeryhmässä 7, salmeteroliryhmässä 9, flutikasonipropionaattiryhmässä 13 ja salmeterolin ja flutikasonipropionaatin

yhdistelmää saaneessa ryhmässä 8. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (lumelääkeryhmässä 5,1 %, salmeteroliryhmässä 5,1 %, flutikasonipropionaattiryhmässä 5,4 % ja salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 6,3 %; riskisuhde salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä vs. lumelääke: 1,22 (95 %:n luottamusväli: 0,87–1,72; $p < 0,248$).

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

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

Tutkimuksissa oli neljän viikon aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat ei-sokkoutetusti salmeterolia/flutikasonipropionaattia (50/250 mikrogrammaa) keuhkohtaumataudin lääkityksen yhdenmukaistamiseksi ja taudin vakauttamiseksi ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutetulle lääkeshoidolle 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmään (50/250 mikrogrammaa) (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman keuhkohtaumataudin lääkeshoidon lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita lukuun ottamatta. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (beeta₂-agonistien ja antikolinergien), ipratropium/salbutamoliyhdistelmävalmisteiden, oraalisten beeta₂-agonistien ja teofylliinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Suun kautta otettujen kortikosteroidien ja antibioottien käyttö oli sallittua keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon erityisten hoito-ohjeiden mukaan. Potilaat käyttivät salbutamolia tarpeen mukaan koko tutkimusajan. Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että salmeterolin ja flutikasonipropionaatin (50/250) yhdistelmähoidolla keskivaikeita/vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita oli vuodessa merkitsevästi vähemmän kuin salmeterolihoitolla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,58–0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 ja 1,59 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,58–0,83; $p < 0,001$). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vaikeaan pahenemisvaiheeseen, oraalista kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV₁-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) merkitsevästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Haittavaikutusprofiilit olivat samankaltaiset lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) saaneessa ryhmässä verrattuna salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaalla (7 %) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/250 mikrogrammaa) saaneessa ryhmässä ja 25 potilaalla (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmällä 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin TORCH-tutkimuksessa, jossa käytettiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa

Astma

Salmeterolilla tehty astman kliininen monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-Center 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 kestävää monikeskustutkimusta. Toiseen osallistui aikuisia ja nuoria tutkittavia (AUSTRI-tutkimus) ja toiseen 4–11 vuoden ikäisiä lapsipotilaita (VESTRI-tutkimus). Molempiin tutkimuksiin osallistuvilla tutkittavilla oli keskivaikea tai vaikea jatkuva astma ja astmaan liittyvä sairaalahoitojakso 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. Molemmissa tutkimuksissa saavutettiin tavoite (non-inferiority) turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman osalta (ks. alla oleva taulukko).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroliflutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroliflutikasoni-propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 3 101)
Yhdistetty päätte-tapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeteroli-flutikasoni-propionaatin / flutikasoni-propionaatin riskisuhde	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	

(95 % CI)				
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Endo-trakeaalinen intubaatio	0	2	0	0

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

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

Toissijaisen tehon päätetapahtuman osalta ajan ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen havaittiin kummassakin tutkimuksessa lyhentyneen salmeteroliflutikasonipropionaatilla verrattuna flutikasonipropionaattiin. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroliflutikasonipropionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 5 845)	Salmeteroliflutikasonipropionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 3 101)
Tutkittavat, joiden astma paheni	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeteroliflutikasonipropionaatin / flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 %:n CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatriset potilaat

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

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

Yhdessä 12 viikon tutkimuksessa satunnaistettiin rinnakkaisryhmiin pitkäaikaista astmaa sairastaneita 4–11-vuotiaita lapsia (n = 203), jotka oireilivat inhaloitavassa kortikosteroidihoidossa. Turvallisuuden selvittäminen oli tutkimuksen ensisijainen tavoite. Lapset saivat joko salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää (50/100 mikrogrammaa) tai pelkkää flutikasonipropionaattia (100 mikrogrammaa) kahdesti vuorokaudessa. Kaksi salmeterolin ja flutikasonipropionaatin

yhdistelmää saaneista ja viisi flutikasonipropionaattia saaneista lapsista keskeytti tutkimukseen osallistumisen astman pahenemisen vuoksi. Kahdentoista viikon jälkeen yhdelläkään lapsella kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut poikkeuksellisen alhaista 24 tunnin kortisolin eritystä virtsaan. Turvallisuusprofiilissa ei ollut mitakaan eroja hoitoryhmien välillä.

Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnynnäisten 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 synnynnäistä epämuodostumaa. 1 612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnynnäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnynnäiselle epämuodostumalle oli keskivaiketta 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 synnynnäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnynnäisten 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 synnynnäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

5.2 Farmakokineetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokineetiikkaa voidaan käsitellä erikseen.

Salmeteroli

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

Flutikasonipropionaatti:

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

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja suuren ensikierron metabolian takia. Näistä syistä oraalinen hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistus suurenee lineaarisesti inhaloidun annoksen suuretessa.

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

Plasman proteiineihin sitoutuu 91 %.

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

21 vuorokautta kestäneen salmeteroli/flutikasonipropionaatti 25/50 mikrogrammaa -annossumutin hoidon (2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa tilajatkeen kanssa tai ilman) tai salmeteroli/flutikasonipropionaatti Diskus 50/100 mikrogrammaa (1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa) -hoidon vaikutusta arvioitiin 31 iältään 4–11-vuotiaalla lapsella, joilla oli lievä astma. Systeeminen altistus salmeterolille oli samanlainen sekä salmeteroli-annossumuttimella, salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkeen kanssa että salmeteroli/flutikasonipropionaatti-Diskusella (126 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 70, 225] 103 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 54, 200] 110 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 55, 219]). Systeeminen altistus flutikasonipropionaatille oli samanlainen salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella tilajatkeen kanssa (107 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 45,7–252,2]) ja salmeteroli/flutikasonipropionaatti-Diskusella (138 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli: 69,3–273,2]), mutta pienempi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annossumuttimella (24 pg/h/ml [95 %:n luottamusväli 9,6–60,2]).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksi-nafoaattilla tai flutikasonipropionaatilla ei ole osoitettu geneettistä toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Apuaine: Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiineja)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

1 annosinhalaattori sisältää 60 annosta.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Skeppsbron 5
211 20 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mikrog / 100 mikrog: 33885

50 mikrog / 250 mikrog: 33886

50 mikrog / 500 mikrog: 33887

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.01.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmex 50 mikrogram/100 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos.
Salmex 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos.
Salmex 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild inhalation ger en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) på 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 93, 233 eller 465 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avdelad dos på 50 mikrogram av salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 100, 250 eller 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje Salmex 50 mikrogram/100 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller cirka 13,3 mg laktosmonohydrat.

Varje Salmex 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller cirka 13,2 mg laktosmonohydrat.

Varje Salmex 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller cirka 12,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Formgjuten plastinhalator som innehåller en folieremsa med 60 regelbundet placerade blister.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Salmex är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinering med inhaled kortverkande β_2 -agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist

Notera! Salmex 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Salmex är indicerad för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett $FEV_1 < 60\%$ av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administreringssätt: Inhalation

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Salmex skall användas dagligen, även vid symtomfrihet.

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

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

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. eller
- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. eller
- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

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

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat som första underhållsdos när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Salmex är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Salmex i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Pediatrisk population

Barn 4 år och äldre:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Salmex högsta godkända dos flutikasonpropionat till barn är 100 mikrogram 2 gånger dagligen.

Användning av Salmex till barn under 4 år har inte dokumenterats.

KOL

Vuxna:

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

Speciella patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Hantering av inhalator

För tungreppet för att öppna och ladda inhalatorn. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras och inhalatorn stängas. Se bipacksedeln för detaljerade instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Försämrad sjukdom

Salmex är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Salmex ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Salmex. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Salmex.

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

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

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

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

Behandling med Salmex ska inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Som med övriga inhalede kortikosteroider ska Salmex ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

Kardiovaskulära effekter

I sällsynta fall kan Salmex orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser.

Salmex ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

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

Paradoxal bronkospasm

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

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

Hjälpämnen

Salmex innehåller laktosmonohydrat upp till 13,5 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Systemiska kortikosteroideffekter

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

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av perorala kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

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

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Pneumoni hos patienter med KOL

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

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

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

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

Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare

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

Synrubbing

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

Pediatrisk population

Barn och ungdomar <16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämrad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance

genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett högradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg två gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

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

Salmeterol

Potentia CYP3A4-hämmare

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

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

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

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till Salmex. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Salmex, då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat eftersträvas samtidigt som risken med ett försämrat astmatillstånd måste beaktas.

Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos digivande råttor.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Salmex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska studier. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter) Bronkit Candidainfektion i esofagus	Vanliga Vanliga ^{1,3,5} Vanliga ^{1,3} Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Andningssymtom (dyspné) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner inkl anafylaktisk chock	Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Förhöjda blodglukosnivåer	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvärigheter Beteendestörningar inkl psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
		frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt Glaukom Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Mindre vanliga Sällsynta ⁴ Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Förmaksflimmer Kärlkramp	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga ^{2, 3} Vanliga Vanliga Vanliga ^{1, 3} Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1, 3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Frakturer Artralgi Myalgi	Vanliga Vanliga ^{1,3} Vanliga Vanliga

1. rapporteras också frekvent i placebogrupper
2. rapporteras också mycket frekvent i placebogrupper
3. rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie
4. Se avsnitt 4.4
5. Se avsnitt 5.1

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Salmex ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

Hos vissa patienter, på grund av flutikasonpropionatkomponenten, kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och i sällsynta fall i esofagus förekomma. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att produkten använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Salmex.

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med Salmex saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

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

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

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation: Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Salmex fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika. ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Salmex innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer.

Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan:

Salmeterol:

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

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

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symtom och astmaexacerbationer utan de biverkningar som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Salmeterol och flutikasonpropionat i kliniska studier vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol och flutikasonpropionat mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills ****total kontroll** åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol och flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

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

De totala studieresultaten visar:

Antal patienter (i procent) som uppnådde *Väl-kontrollerad (WC) och **Total-kontrollerad (TC) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol och flutikasonpropionat		Flutikasonpropionat	
	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78%	50%	70%	40%
Lågdos ICS (≤500 mikrogram BDP eller liknande/dag)	75%	44%	60%	28%
Medeldos ICS (>500-1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62%	29%	47%	16%
Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71%	41%	59%	28%

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

***Väl-kontrollerad astma**; ≤ 2 dagar med symptom score över 1 (symptom score 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen"), eller tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under ≤ 2 dagar och ≤ 4 tillfällen/vecka, eller lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

****Fullt-kontrollerad astma**: inga symptom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symptomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

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

när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalede kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

Salmeterol och flutikasonpropionat i kliniska studier vid KOL

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på dödlighet oavsett orsak hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på FEV₁ <60% av förväntat normalvärde randomiserades till dubbel-blind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalede kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	salmeterol/ flutikason- propionat 50/500 N = 1533
Alla dödsfall oavsett orsak efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (KI) p-värde	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Hazard Ratio salmeterol/ flutikasonpropionat 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
1. Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor				

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

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

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

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) förbättrades av alla aktiva behandlingsregimer jämfört mot placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren var för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört mot placebo -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 till -2,1;

p<0,001), jämfört mot salmeterol -2,2 enheter (p<0,001) och jämfört mot FP -1,2 enheter (p=0,017). En minskning med 4 enheter anses som kliniskt relevant.

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

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

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

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

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

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

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

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

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien), och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhalerad kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

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

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

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

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

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

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

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

Pediatrisk population:

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

I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 257], som behandlades antingen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 eller med salmeterol 50 mikrogram och flutikasonpropionat 100 mikrogram två gånger dagligen. Bägge behandlingsarmarna upplevde en 14 % ökning av toppexpirationsflödet samt förbättrad symtompoäng och vid behovsanvändning av salbutamol. Det fanns inga skillnader mellan de två behandlingsarmarna. Det fanns inga skillnader i säkerhetsparametrar mellan de två behandlingsarmarna.

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

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig:

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Dessutom finns endast begränsad farmakokinetisk data tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5-11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

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

Fördelningen av flutikasonpropionat karakteriseras av högt plasma clearance (cirka 1150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar.

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4 enzymet till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

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

Pediatrik population

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

Geometriskt medelvärde Ratio [90 % KI] för salmeterol/flutikasonpropionat jmf flutikasonpropionat Diskus. Jämförelse i barn- och ungdomspopulationen/vuxna populationen.

Behandling (test jmf. ref)	Population	AUC	Cmax
Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100	Barn (4–11 år)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100	Ungdomar/vuxna (≥12 år)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I reproduktionsstudier i djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomsplator, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterol. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämne: Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av OPA/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/papper, placerad i en inhalator med munstycke och dosräknare. Inhalatorn är förpackad i en kartong.
1 inhalator innehåller 60 doser.

Plastinhalatorn tillhandahålls i kartonger, som innehåller 1 x 60 doser, 2 x 60 doser, 3 x 60 doser eller 10 x 60 doser Salmex.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Skeppsbron 5
SE-211 20 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/100 mikrogram/dos: 33885
50 mikrogram/250 mikrogram/dos: 33886
50 mikrogram/500 mikrogram/dos: 33887

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.01.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.09.2021