

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serevent Diskus 50 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos sisältää 50 mikrogrammaa salmeterolia salmeteroliksinafoaattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ylläpitohoito keuhkoastmassa kortikosteroideja täydentävänä lääkkeenä.

Ylläpitohoito keuhkoastmataudissa (COPD).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämän lääkeaineryhmän lääkkeiden liika-antoon voi liittyä haittavaikutuksia, joten annostusta tai antotiheyttä saa lisätä vain lääkärin niin määrätessä.

Aikuiset

Yksi inhalaatio (50 mikrog salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Astmapotilaat, joilla on tavallista vaikeampi hengitysteiden ahtauma, voivat hyötyä kahdesta inhalaatiosta (2 x 50 mikrog salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Lapsille (yli 4-vuotiaat) yksi inhalaatio (50 mikrog salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kliiniset tiedot ovat toistaiseksi riittämättömät salmeterolin käytön suosittelemiseksi alle 4-vuotiaille lapsille.

Erityisryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Antotapa

Serevent Diskus on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astman hoidossa tulee noudattaa asteittaista ohjelmaa. Potilaan inhalaatiotekniikkaan on syytä kiinnittää huomiota. Oikealla inhalaatiotekniikalla varmistetaan siitä, että laitteen käyttö on mahdollisimman tehokasta.

Salmeterolia ei pidä käyttää (eikä se riitä käytettäväksi) ensisijaisena lääkkeenä astman hoitoon. Serevent ei koskaan sovellu käytettäväksi ainoana lääkkeenä astman hoitoon.

Potilaille, joita hoidetaan kortikosteroideilla, tulee ilmoittaa, että vaikka salmeterolihoito kohentaisi vointia, steroidihoitoa ei saa lopettaa eikä steroidiannosta pienentää ilman lääkärin määräystä.

Salmeteroli ei sovellu akuutin astma-kohtauksen hoitoon. Siksi potilaalla tulisi olla käytettävissään lyhytvaikutteinen beeta₂-reseptoreita stimuloiva lääke akuuttien kohtausten hoitoon.

Astmaoireiston hallintaan tarvittavien bronkodilataattoreiden, erityisesti lyhytvaikutteisten inhaloitavien beeta₂-agonistien, käytön lisääntyminen on merkki astman vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta. Näissä olosuhteissa potilaan hoitosuunnitelma olisi arvioitava uudelleen.

Vaikka Sereventiä voidaan käyttää lisälääkityksenä silloin, kun inhaloitavilla kortikosteroideilla ei saada astman oireita riittävästi hallintaan, potilaille ei pidä aloittaa Serevent-hoitoa äkillisen vaikean astma-kohtauksen aikana tai jos heillä on merkittävästi huonontunut tai äkillisesti paheneva astma.

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

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen, joten olisi harkittava kortikosteroidihoitoa aloittamista tai annoksen lisäämistä. Riskipotilaille voidaan järjestää päivittäinen PEF-arvojen tarkkailu.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Serevent-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Potilaalle tulee antaa pienin tehokas Serevent-annos.

Muun inhalaatiohoidon tavoin myös salmeterolia käytettäessä voi ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi, jossa hengityksen vinkuna lisääntyy heti lääkkeen annon jälkeen. Tämä on hoidettava heti nopea- ja lyhytvaikutteisella inhaloitavalla bronkodilataattorilla. Tarvittaessa salmeterolihoito on lopetettava heti, potilas arvioitava ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Beeta₂-agonistihoidon farmakologisia häiritsevyyksiä, kuten vapinaa, subjektiivisia sydämentykytyksiä ja päänsärkyä, on raportoitu esiintyneen salmeterolilääkityksen yhteydessä. Nämä haitat ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa (ks. kohta 4.8).

Kaikkia sympatomeetteja käytettäessä voi toisinaan esiintyä kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten systolisen verenpaineen ja sykkeen kohoamista, varsinkin jos annokset ovat suurempia kuin terapeutit annokset. Tämän vuoksi salmeterolia on annettava varoen potilaille, joilla on ennestään jokin kardiovaskulaarinen sairaus, etenkin jos potilas sairastaa sepelvaltimotautia. Salmeterolia ei tulisi käyttää, jos potilaalla on oireinen koronaaritauti.

Kaikkien sympatomeettien käyttö suurina terapeuttisina annoksina voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden ohimenevää laskua. Siksi salmeterolia on annettava varoen potilaille, joilla on taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

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

Salmeterolia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tyreotoksikoosi.

Laajassa kliinisessä yhdysvaltalaisutkimuksessa (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) verrattiin tavanomaiseen hoitoon lisätyn salmeterolin ja plasebon turvallisuutta. Tulosten mukaan astmaan liittyvät kuolemat lisääntyivät salmeterolia saaneiden potilaiden ryhmässä. Tämän tutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien tapahtumien tai kuoleman riski saattaa olla suurempi käytettäessä salmeterolia kuin plaseboa. Ei tiedetä, johtuiko tämä farmakogeneettisistä vai muista tekijöistä. Syntyperältään mustia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita pitää sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat heidän käyttäessään Sereventiä. Pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien, kuten salmeterolin, kanssa on määrättävä kortikosteroideja (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Lääkeyhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin, että systeemisen ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti salmeterolin kanssa lisää salmeterolialtistusta. Tämä voi pidentää QT_c-aikaa. Varovaisuutta on noudatettava vahvojen CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) samanaikaisessa annossa salmeterolin kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adrenergiset beetasalpaajat voivat heikentää tai vahvistaa salmeterolin vaikutuksia. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä ahtauttavaa hengitystiesairautta sairastaville tulee välttää, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä.

Beeta₂-agonistien käyttö voi aiheuttaa vaikean hypokalemian. Sitä on varottava erityisesti äkillisen, vaikean astman hoidon yhteydessä, sillä ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien käyttö saattaa suurentaa hypokalemian riskiä.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrog kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Verenpaineessa, pulssissa, veren glukoosi- tai kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

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

Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin (50 mikrog kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kuuden vuorokauden ajan sai 15 terveelle vapaaehtoiselle aikaan pientä, mutta tilastollisesti ei merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimuksissa ilmeni joitakin beeta₂-agonisteille tyypillisiä sikiövaikutuksia, kun altistus oli huomattavasti suurempi kuin hoitoannoksilla saavutettava. Muista beeta₂-agonisteista saadun laajan kokemuksen perusteella tällaiset vaikutukset eivät ole merkityksellisiä kliinisiä hoitoannoksia saavalle naiselle.

Salmeterolin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty riittäviä vertailututkimuksia. Salmeterolin vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta.

Kuten muidenkin lääkkeiden kanssa, valmistetta tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos äidille koitava hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Varoitoimenpiteenä on suositeltavaa välttää Sereventin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Salmeterolipitoisuus plasmassa hoitoannoksen inhalaation jälkeen on lähes olematon, joten pitoisuuden rintamaidossakin pitäisi vastaavasti olla pieni. Koska kokemuksia salmeterolin käytöstä rintaruokkiville naisille on vain vähän, valmistetta tulisi käyttää tällaisissa tilanteissa vain, jos odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imettävillä eläimillä tehdyt tutkimukset tukevat näkemystä, että salmeteroli todennäköisesti erittyy rintamaitoon vain hyvin pieninä määrinä. Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopettaako imetys vai lopettaako Serevent-hoito, kun otetaan huomioon rintaruokinnan edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten mukaan salmeterolilla ei ole suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen lukuun ottamatta hyvin suurten annosten joitakin haitallisia vaikutuksia sikiöön (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tällä lääkevalmisteella ei ole raportoitu vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien erillisraportit. Tiedot yleisistä ja melko harvinaisista haittavaikutuksista on yleensä saatu kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheyksiä plaseboryhmässä ei otettu huomioon. Tiedot hyvin harvinaisista haittavaikutuksista on yleensä saatu valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaanisti raportoiduista haittavaikutuksista.

Haittavaikutusten seuraavat esiintymistiheydet on arvioitu käytettäessä normaalia annosta 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa. Haittavaikutusten esiintyvyys on otettu huomioon sopivilta osin myös käytettäessä suurempaa annosta 100 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireet:

Melko harvinainen: ihottuma

Hyvin harvinainen: anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien turvotus ja angioedeema, bronkospasmi ja anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: hypokalemia

Hyvin harvinainen: hyperglykemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: hermostuneisuus

Harvinainen: unihäiriöt

Hermosto

Yleinen: vapina ja päänsärky (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: heitehuimaus.

Salmeterolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen beeta₂-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa ja päänsärkyä, mutta ne ovat olleet tavallisesti ohimeneviä ja vähenneet, kun salmeterolilääkitystä on jatkettu säännöllisenä. Vapinaa esiintyy yleisemmin käytettäessä suurempaa annosta kuin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

Sydän

Yleinen: sydämentykytys (ks. kohta 4.4)

Salmeterolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen beeta₂-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten sydämentykytystä, mutta ne ovat kuitenkin olleet ohimeneviä ja vähenneet, kun salmeterolilääkitystä on jatkettu säännöllisenä.

Melko harvinainen: takykardia.

Takykardiaa esiintyy yleisemmin käytettäessä suurempaa annosta kuin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

Hyvin harvinainen: rytmihäiriöt (mukaan lukien eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: suunielun ärsytys, kurkunpään kipu ja paradoksaalinen bronkospasmi (ks. kohta 4.4).

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalisen bronkospasmin mahdollisuus on otettava huomioon. Jos tällaista todetaan, on valmisteen käyttö välittömästi lopetettava ja aloitettava muu käypä hoito.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinainen: pahoinvointi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskouristelu

Hyvin harvinainen: nivelsärky

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin harvinainen: epäspesifinen rintakipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Salmeterolin yliannostuksen odotettavissa olevat oireet ja merkit ovat tyypillisiä liialliselle adrenergiselle beeta₂-stimulaatiolle, mm. heitehuimaus, vapina, päänsärky, takykardia, kohonnut systolinen verenpaine ja hypokalemia.

Hoito

Yliannostuksen sattuessa potilaalle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa asianmukaisessa tarkkailussa tarpeen mukaan. Muuta hoitoa annetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen mahdollisten suositusten mukaisesti. Hypokalemian mahdollisuuden vuoksi on syytä seurata veren kaliumpitoisuuksia. Täydentävän kaliumin antamista tulee harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC12

Salmeteroli on adrenergisiä beetareseptoreja stimuloiva lääke, jolla on selektiivinen vaikutus keuhkoputkien beetareseptoreihin. Salmeteroli vähentää keuhkoputkien obstruktiota ja reaktiviteettia vähintään 12 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Vaikutus alkaa 10 - 20 minuutin kuluessa ja huippuvaikutukseen päästään 2 - 3 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Säännöllisessä käytössä päästään koko vuorokauden kestävään bronkusobstruktion lievittymiseen.

Sereventiä on tutkittu keuhko-astman hoidossa ja sen on osoitettu parantavan oireita ja keuhkojen toimintaa sekä elämänlaatua. In vitro salmeterolin on myös osoitettu lisäävän ihmisen keuhkoputkien epiteelisolujen värekarvojen toimintanopeutta.

Salmeterolilla tehty kliininen astmamonikeskustutkimus (SMART)

SMART oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 28 viikkoa kestänyt, USA:ssa rinnakkaisryhmille tehty monikeskustutkimus, jossa 13 176 potilasta sai tavanomaisen astman hoidon lisäksi salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) ja 13 179 potilasta plaseboa. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja. Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö tutkimuksen alussa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen tärkein mittauskohde oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien yhdistelmä.

SMARTin tärkeimmät tulokset: ensisijainen päätetapahtuma

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

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

SMARTIN tärkeimmät tulokset lähtökohtana inhaloitavien steroidien käyttö: toissijaiset päätetapahtumat

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

(* = ei voitu laskea, koska plaseboryhmässä ei yhtään haittatapahtumia. Vahvennetulla merkityt luvut ovat tilastollisesti merkitseviä 95 %:n tasolla. Yllä olevassa taulukossa olevat toissijaiset päätetapahtumat olivat tilastollisesti merkitseviä koko populaatiossa.) Toissijaiset päätetapahtumat yhdessä, kaikki kuolemat tai hengenvaaralliset haittatapahtumat, kaikki kuolemat, tai kaikki sairaalahoitoa vaativat haittatapahtumat eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko populaatiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Salmeteroli vaikuttaa keuhkoissa paikallisesti, joten sen pitoisuus plasmassa ei ennusta hoitovaikutusta. Salmeteroliksi-nafoaatti on raseeminen seos, jonka farmakokinetiikkaa ei ole täydellisesti selvitetty johtuen teknisistä vaikeuksista inhalaation jälkeisten hyvin matalien plasmapitoisuuksien (noin ≤ 200 pikogrammaa/ml) mittaamisessa. Inhalaation jälkeen salmeteroliksi-nafoaatti hajoaa keuhkoissa. Hajoamisessa muodostuneen ksinafoaattia vastaavan hapon puoliintumisaika on noin 10 vuorokautta. Salmeteroli metaboloituu maksassa useiksi metaboliiteiksi. Eräs näistä, hydroksimetaboliitti on teholtaan ekvipotentti salmeterolin kanssa. Metaboliitin pitoisuus plasmassa käytettäessä salmeterolia säännöllisesti ei ole tiedossa.

Plasebokontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin vaihtovuoroasetelmaa, 15 terveelle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhalaationa) ja CYP3A4:n estäjä ketokonatsolia (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) seitsemän vuorokauden ajan. Ketokonatsoli suurensi plasman salmeterolipitoisuuden huippuarvon 1,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 15-kertaiseksi. Ilmiö ei voimistunut jatkuvassa lääkityksessä. Kolme koehenkilöä poistettiin tutkimuksesta QT-aikojen pidentymisen tai sydämentykytyksen (johon liittyi sinustakyardia) vuoksi. Muille tutkittaville salmeterolin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut merkitseviä muutoksia sykkeeseen, veren kaliumpitoisuuteen tai QT-aikaan. (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Inhalaatiojauheessa salmeteroli on mikronoitu ja sekoitettu laktoosin kanssa. Pääosa salmeterolipartikkeleista on alle 5 mikrom. Keuhkoihin jäävä osuus annoksesta on noin 10 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä on hyvin suurista annoksista todettu joitakin beeta₂-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia sikiöön. Eläinkokeissa ja ehdotetuilla terapeuttisilla annoksilla kliinisissä tutkimuksissa saatujen plasman salmeterolipitoisuuksien vertailu osoittaa, että rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymiskokeissa havaittuja vaikutuksia tuskin esiintyy ihmisellä annettaessa lääkettä inhaloituna.

Salmeteroliksinafoaatti ei tuottanut genotoksisia vaikutuksia tutkimussarjassa, jossa käytettiin joko prokaryoottisia tai eukaryoottisia solujärjestelmiä *in vitro* tai *in vivo* rotassa.

Pitkäaikainen altistus salmeteroliksinafoaatilla indusoi eläinlajeille ominaisia hyvänlaatuisia sileiden lihasten tuumoreita rottien mesovariumissa ja hiirten uterusessa. Tieteellisen kirjallisuuden ja farmakologisten tutkimusten perusteella nämä vaikutukset ovat ilmeisesti lajispesifisiä eikä niillä ole merkitystä valmisteen kliinisen käytön kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitovalkuaista).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei raportoitu.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (+15–25 °C) kuivassa paikassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Inhalaatiojauhe on yksittäisannoksina folionauhassa, jonka alapuoli on PVC-pinnoitettu ja yläpuoli foliolaminaattia. Folionauha on kiekonmuotoisen muovisen inhalaatiolaitteen sisällä. Laitteessa on annoslaskin, joka näyttää jäljellä olevien annosten määrän. Pakkauskoko: 60 annosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohje pakkauksessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11624

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.9.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.2014