

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salflumix Easyhaler 50 mikrog/250 mikrog/annos, inhalaatiojauhe  
Salflumix Easyhaler 50 mikrog/500 mikrog/annos, inhalaatiojauhe

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Salflumix Easyhaler 50 mikrog/250 mikrog: yksi inhaloitava annos (suukappaleesta tuleva annos) sisältää salmeteroliksinafoaattia määrän, joka vastaa 48 mikrogrammaa salmeterolia ja 238 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Vastaava mitattu annos on salmeteroliksinafoaattia määrä, joka vastaa 50 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Salflumix Easyhaler 50 mikrog/500 mikrog: yksi inhaloitava annos (suukappaleesta tuleva annos) sisältää salmeteroliksinafoaattia määrän, joka vastaa 48 mikrogrammaa salmeterolia ja 476 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Vastaava mitattu annos on salmeteroliksinafoaattia määrä, joka vastaa 50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 17 mg/inhaloitava annos

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe annostelevassa jauheinhalaattorissa (Easyhaler).  
Valkoinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Astma

Salflumix Easyhaler on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen  $\beta_2$ -agonisti ja kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloituilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla  $\beta_2$ -agonisteilla tai
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan sekä inhaloituilla kortikosteroideilla että pitkävaikutteisilla  $\beta_2$ -agonisteilla.

## Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salflumix Easyhaler on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon sellaisille keuhkohtaumatautia sairastaville ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsiville potilaille, joiden FEV<sub>1</sub> on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataatiokoetta) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Salflumix Easyhaler -valmistetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden pitää olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa Salflumix Easyhaler -annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle pitää antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan.** Jos potilas tarvitsee annoksen, jota ei voida saavuttaa Salflumix Easyhaler -valmisteella (esimerkiksi 50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia), pitää käyttää muita salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältäviä kiinteäannoksisia yhdistelmävalmisteita.

Jos yhdistelmälääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia, voidaan Salflumix Easyhaler-inhalaatiot ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Potilaille tulee antaa Salflumix Easyhaler-valmistetta, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, hänelle pitää määrätä sopiva annos  $\beta_2$ -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelava annostus:

#### Astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret:

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 salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävällä 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 pienentyminen) 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 (vahvuus, joka on saatavilla muilla salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävillä kiinteäannoksilla yhdistelmävalmisteilla). Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito pitää arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi

pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty aloitushoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Salfumix Easyhaler -valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoittoon. Valmiste, jossa on 50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia per annos, ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteäannoksista yhdistelmä-lääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

#### *Pediatriset potilaat*

Salfumix Easyhaler -valmistetta ei pidä käyttää alle 12-vuotiailla lapsilla.

#### **Keuhkohtaumatauti (COPD)**

Aikuiset:

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

#### Erityisryhmät:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Salfumix Easyhaler -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja.

#### Antotapa

Inhalaationa.

#### *Ohjeet Salfumix Easyhalerin oikeaan käyttöön:*

Salfumix Easyhaler toimii sisäänhengityksen voimalla. Kun potilas hengittää sisään inhalaattorin suukappaleen kautta, lääkeaine kulkeutuu sisäänhengitysilman mukana hengitysteihin.

Huom. On tärkeää neuvoa potilaalle seuraavat asiat:

- Potilaan täytyy lukea käyttöohjeet huolellisesti kussakin Salfumix Easyhaler -pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- Potilaan täytyy pitää inhalaattoria pystyasennossa etusormen ja peukalon välissä
- Potilaan täytyy ravistaa inhalaattoria voimakkaasti 3-5 kertaa ennen latausta
- Potilaan täytyy ladata inhalaattori ennen jokaista inhalaatiota
- Potilaan täytyy hengittää sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta keuhkoihin kulkeutuu optimaalinen annos
- Potilaan täytyy pidättää hengitystä sisäänhengityksen jälkeen vähintään 5 sekuntia
- Potilas ei saa koskaan hengittää ulos suukappaleen kautta, koska se pienentää annettua annosta. Jos potilas on hengittänyt ulos suukappaleen kautta, suukappaletta täytyy koputtaa pöytää tai kämmentä vasten, jotta jauhe tulee ulos. Sitten valmisteluvaiheet toistetaan.
- Potilas ei saa koskaan ladata inhalaattoriin useampaa kuin yhtä annosta inhaloimatta lääkettä. Jos inhalaattoriin ladataan useampi kuin yksi annos, suukappaletta täytyy koputtaa pöytää tai kämmentä vasten, jotta jauhe tulee ulos. Sitten valmisteluvaiheet toistetaan.
- Potilaan täytyy aina laittaa suukappaleen suojus paikoilleen käytön jälkeen (ja sulkea suojakotelo, jos sellainen on). Näin inhalaattori ei lataudu vahingossa (latautuminen saattaa johtaa liian pieneen tai suureen annokseen seuraavalla käyttökerralla).

- Potilaan täytyy huuhdella suunsa vedellä ja/tai pestä hampaat jokaisen ylläpitoannoksen inhaloinnin jälkeen suunielun sammasriskin minimoimiseksi.
- Inhalaattorin puhdistamiseen ei saa käyttää vettä, koska jauhe on herkkä kosteudelle
- Potilaan täytyy vaihtaa Salfumix Easyhaler uuteen, kun annoslaskuri näyttää nolaa, vaikka inhalaattorin sisällä näkyisi yhä jauhetta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle (laktoosi, joka sisältää pieniä määriä maitoproteiinia).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Taudin vaikeutuminen

Salfumix Easyhaler –valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuuttien astmaoireiden hoitoon. Akuutteja astma-kohtauksia varten potilaalla tulisi olla käytettävissään nopea- ja lyhytvaikutteinen bronkodilaattori ja potilasta tulisi kehottaa pitämään tätä inhalaattoria aina mukanaan akuuttien astma-kohtausten lievitystä varten.

Potilaille ei pidä aloittaa Salfumix Easyhaler -lääkitystä pahenemisvaiheen aikana, eikä silloin kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Salfumix Easyhaler -hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Salfumix Easyhaler -hoidon aloittamisen jälkeen.

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

Äkillinen ja etenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen ja potilaan hoito olisi kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin tulisi harkita kortikosteroidiannoksen lisäämistä.

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

Keuhkohtaumatautipotilaiden pahenemisvaiheiden hoitoon käytetään tyypillisesti systeemisiä kortikosteroideja. Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pahenevat Salfumix Easyhaler -hoidon aikana.

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

Muiden kortikosteroideja sisältävien inhalaatiovalmisteiden tavoin erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa Salfumix Easyhaler -valmistetta potilaille, joilla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi, tai sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

## Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Salfumix Easyhaler voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää ohimenevää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Salfumix Easyhaler -valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epäsäännöllinen lyöntirytmii ja potilaille joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

## Hyperglykemia

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

## Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja tulisi hoitaa välittömästi. Tällöin Salfumix Easyhaler –valmisteen käyttö tulisi välittömästi lopettaa, potilaan tilanne arvioida ja tarvittaessa aloittaa muu hoito.

$\beta_2$ -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

## Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä oraalisia kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevasta alaotsikosta ”Pediatriset potilaat” tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla päästään tehokkaaseen astman hallintaan.**

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloituilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaiskuoren lamaan ja akuuttiin lisämunuaiskuoren kriisiin. Hyvin harvinaisina tapauksina on esiintynyt lisämunuaiskuoren lamaa ja akuuttia lisämunuaiskuoren kriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio ja nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla anoreksia, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin vaikutusten pitäisi vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta oralisesta steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneestä lisämunuaiskuoren toimintareservistä aiheutuva riski säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia kortikosteroideja kriittisissä

tilanteissa, voivat myös olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaiskuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

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

#### Näköhäiriö

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

#### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

#### Yhteisvaikutukset potentiaalisten CYP3A4 estäjien kanssa

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

#### Apuaineet

Salflumix Easyhaler sisältää apuaineena laktoosia korkeintaan 17,1 mg/annos. Tämä määrä ei normaalisti aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille. Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

$\beta_2$ -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta-salpaajien käyttöä tulisi välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä.  $\beta_2$ -agonistihoito voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astma-kohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

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

#### **Flutikasonipropionaatti**

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi CYP3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi CYP3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloidulta flutikasonipropionaatilta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden oletetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunaaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusriski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Muiden CYP3A:n estäjien, kuten itrakonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden, ja kohtalaisen voimakkaan CYP3A:n estäjän, kuten erytromysiinin yhteiskäytön oletetaan myös lisäävän systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Näitä yhdistelmiä on vältettävä ellei hyöty ole suurempi kuin mahdollinen suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, missä tapauksessa potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

#### **Salmeteroli**

##### Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa 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. QTc-ajan

pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

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. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

#### Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa 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

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (yli 1 000 raskautta) ei osoita epämuodostumia aiheuttavaa tai sikiöön tai vastasyntyneisiin liittyvää toksisuutta salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta  $\beta_2$ -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salflumix Easyhaler -valmistetta tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koitua hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

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

### Imetys

Ei tiedetä erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

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

Riskiä imetettävälle vastasyntyneille/pienille lapsille ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Salflumix Easyhaler -hoito, sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

### Hedelmällisyys

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

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

Salflumix Easyhaler –valmisteella ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.



## 4.8 Haittavaikutukset

Koska Salflox Easyhaler sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, saattaa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia esiintyä kuin käytettäessä kumpaakin lääkettä yksin. Näiden kahden valmisteen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu kohde-elimien ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutusten ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Plaseboryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Kohde-elin	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (COPD-potilailla)	Yleinen <sup>1,3,5</sup>
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen <sup>1,3</sup>
	Ruokatorven kandidiaasi	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti:	
	Ihon yliherkkyysoireet	Melko harvinainen
	Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	Harvinainen
	Hengitysoireet (dyspnea)	Melko harvinainen
	Hengitysoireet (bronkospasmi)	Harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki	Harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen <sup>4</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Yleinen <sup>3</sup>
	Hyperglykemia	Melko harvinainen <sup>4</sup>
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)	Harvinainen
	Masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	Tuntematon

Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen <sup>1</sup>
	Vapina	Melko harvinainen
Silmät	Kaihi	Melko harvinainen
	Glaukooma	Harvinainen <sup>4</sup>
	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Tuntematon
Sydän	Sydämen tykyttely	Melko harvinainen
	Takykardia	Melko harvinainen
	Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)	Harvinainen
	Eteisvärinä	Melko harvinainen
	Angina pectoris	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti	Hyvin yleinen <sup>2,3</sup>
	Kurkun ärsytys	Yleinen
	Äänen käheys/dysfonia	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen <sup>1,3</sup>
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinainen <sup>4</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Kontuusio	Yleinen <sup>1,3</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelu	Yleinen
	Tapaturmaiset murtumat	Yleinen <sup>1,3</sup>
	Nivelsärky	Yleinen
	Lihassärky	Yleinen

1 Raportoitu yleisesti plasebolla hoidetussa ryhmässä

2 Raportoitu plasebolla hoidetussa ryhmässä hyvin yleisesti

3 Raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa

4 Ks. kohta 4.4

5 Ks. kohta 5.1

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

$\beta_2$ -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämen tykyttelyä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

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

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa joillakin potilailla äänen käheyttä ja suun ja nielun kandidiaasia (sammasta), ja harvemmin ruokatorven kandidiaasia. Sekä äänen käheyteen, että suun ja nielun kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä ja/tai hampaiden harjaamisesta valmisteiden käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Salfumix Easyhaler -hoitoa keskeyttämättä.

### Pediatriset potilaat

Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapset saattavat myös kokea 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Salfumix Easyhaler -valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkeaineiden yliannostuksesta on annettu erikseen.

Salmeterolin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Salfumix Easyhaler -hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen  $\beta$ -agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokalemiaa saattaa myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata. Korvaavan kaliumin antamista tulisi harkita.

**Akuutti:** Akuutti suositeltuja suurempien lääkeannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan väliaikaiseen suppressioon. Hätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

**Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus:** Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulisi jatkaa inhaloidulla kortikosteroidilla suositellun annostuksen mukaan, kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa. Ks. kohta 4.4: lisämunuaiskuoren laman riski.

Flutikasonipropionaatin sekä akuuteissa että kroonisissa yliannostustapauksissa Salfumix Easyhaler -hoitoa tulisi vielä jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Salfumix Easyhaler sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Kummankin lääkkeen vaikutusmekanismit on kuvattu alla.

#### Salmeteroli

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia)  $\beta_2$ -adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exosite).

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävä, pidemmän keuhkoputkien laajenemisen, kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten  $\beta_2$ -agonistien suositusannokset.

#### Flutikasonipropionaatti

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin salmeteroli/flutikasonipropionaatin (FP) turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (FP) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Tutkimukseen osallistui 3 416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin *\*\*täysin hallintaan* tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeteroli/FP:a saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista ja että astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

\*Astman *hyvä hallinta* saavutettiin nopeammin salmeteroli/FP:lla kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 % :lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeteroli/FP:a saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, joka ei ollut aikaisemmin saanut steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli *hyvässä hallinnassa*, oli 16 päivää salmeteroli/FP:a saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenvedo tutkimustuloksista:

<b>Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana</b>		
<b>Lääkitys ennen tutkimusta</b>	<b>Salmeteroli/FP</b>	<b>FP</b>

	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Ei inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> ( $\leq$ 500 mikrogrammaa beklometasoni-dipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> ( $>$ 500-1000 mikrogrammaa beklometasoni-dipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

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

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

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että salmeteroli/FP 50/100 mikrogrammaa/annos kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita aloitushoidoksi potilaille, joilla on keskivaikkea jatkuva astma ja joiden astman saamista nopeasti hallintaan pidetään välttämättömänä.

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli 318 potilasta iältään  $\geq$  18 vuotta, joilla oli jatkuva astma, arvioitiin turvallisuutta ja sietoa annettaessa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) salmeteroli/FP:a kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli/FP -vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan johti pieneen kasvuun beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, palpitaatio; 6 [3 %] vs. 1 [ $<$  1 %], lihaskouristukset 6 [3 %] vs. 1 [ $<$  1 %]) ja samanlaiseen esiintymiseen kortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien määrässä (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon vuorokaudessa. Pieni lisäys  $\beta$ -agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan Salfumix Easyhaler -annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen suurentamista.

#### Kliiniset keuhkoastmatutkimukset

TORCH oli COPD-potilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa selvitettiin salmeteroli/FP:n 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeterolin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatin (FP) 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai plasebon vaikutusta kaikista syistä aiheutuviin kuolemiin. COPD-potilaat, joilla alkutilanteen FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataatiokoetta oli  $<$  60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutetulle lääkitykselle. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista COPD-lääkitystä paitsi hengitettäviä kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroideja. 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 salmeteroli/FP vs. plasebo.

	<b>Plasebo</b> N = 1 524	<b>Salmeteroli 50</b> N = 1 521	<b>FP 500</b> N = 1 534	<b>Salmeteroli/FP</b> <b>50/500</b> N = 1 533
Kaikista syistä aiheutuneet kuolemat vuoden 3 päätyttyä				
Kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. plasebo (luottamusväli) p-arvo	--	0,879 (0,73–1,06) 0,180	1,060 (0,89–1,27) 0,525	0,825 (0,68–1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Riskisuhde salmeteroli/FP 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 merkitsevää, tarkistettuna kahdessa välianalyysissä tupakointistatuksen mukaan (log rank analyysi)

Salmeteroli/FP:a saaneiden potilaiden elossaolossa nähtiin positiivinen suuntaus verrattuna plaseboon tutkimuksen kolmen vuoden aikana. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää ( $p \leq 0,05$ ).

Niiden potilaiden osuus, jotka kuolivat kolmen vuoden kuluessa COPD:hen liittyvistä syistä, oli 6,0 % plaseboryhmässä, 6,1 % salmeteroliryhmässä, 6,9 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 4,7 % salmeteroli/FP -ryhmässä.

Salmeteroli/FP -ryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, FP-ryhmässä tai plaseboryhmässä (keskiarvo salmeteroli/FP -ryhmässä 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, FP-ryhmässä 0,93 ja plaseboryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 %:lla (95 % CI: 19–31 %;  $p < 0,001$ ) verrattuna plaseboon, 12 % vähenemistä verrattuna salmeteroliin (95 % CI: 5–19 %,  $p = 0,002$ ) ja 9 % verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % CI: 1–16 %;  $p = 0,024$ ). Salmeteroli vähensi merkitsevästi pahenemisvaiheiden määriä 15 %:lla (95 % CI: 7–22 %;  $p < 0,001$ ) verrattuna plaseboon, ja FP vastaavasti 18 %:lla (95 % CI: 11–24 %;  $p < 0,001$ ).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu, mitattuna "St George's Respiratory Questionnaire (SRGQ)"-kyselyn avulla, parani kaikilla aktiivista ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna plaseboon. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeteroli/FP:lla –3,1 yksikköä plaseboon verrattuna (95 % CI: –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 merkitseväenä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittavaikutuksena kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % plaseboryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % salmeteroli/FP -ryhmässä (salmeteroli/FP:n ja plasebon välinen riskisuhde: 1,64, 95 % CI: 1,33–2,01;  $p < 0,001$ ) Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensi sijassa keuhkokuumeesta johtuvien kuolemien määrä oli 7 plasebo-, 9 salmeteroli-, 13 FP- ja 8 salmeteroli/FP -ryhmässä. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (5,1 % plasebo-, 5,1 % salmeteroli-,



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 keskivaikkea tai vaikea jatkuva astma ja astmaan liittyvä sairaalahoitajakso tai astman pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata pitkävaikutteista beeta-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) ja pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia (flutikasonipropionaatti) käyttävien potilaiden hoidon aikaisia vakavia astmaan liittyviä tapahtumia (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio ja kuolema) non-inferiority-asetelmassa. Näiden tutkimusten toissijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida, oliko hoito pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmällä (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) parempi kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasonipropionaatti) vaikeiden astman pahenemisvaiheiden kannalta (vaikeaksi astman pahenemisvaiheeksi määritettiin tilanne, jossa astman vaikeutuminen edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä vähintään 3 päivän ajan tai potilaan sairaalahoitoa tai päivystyskäyntiä johtuen astmasta, jonka hoito edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä).

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. 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	
	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 5 845)	Salmeteroli-flutikasoni-propionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasoni-propionaatti (n = 3 101)
Yhdistetty päätetapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin /flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 % CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Endotrakeaalinen intubaatio	0	2	0	0

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

<sup>b</sup> 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 salmeteroli-flutikasonipropionaatin ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen kuuluvan ajan lyheneminen suhteessa flutikasonipropionaattiin havaittiin molemmissa tutkimuksissa. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä:

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

#### Pediatriset potilaat

Salflumix Easyhaler –valmistetta ei pidä käyttää alle 12-vuotiailla lapsilla. Salflumix Easyhaler –valmisteen turvallisuutta tai tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä.

#### Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnyntäisten 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 keskivaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,1 (95 % luottamusväli: 0,5-2,3) ja huomattavaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,2 (95 % luottamusväli: 0,7-2,0), kun flutikasonipropionaatille altistuneita verrattiin muille inhaloitaville kortikosteroideille (ei sisältänyt flutikasonipropionaattia) altistuneisiin. Merkittävien 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 Farmakokinetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa voidaan käsitellä erikseen.

### Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Plasman lääkepitoisuudella ei sen vuoksi ole merkitystä hoitovaikutuksen ennakoinnissa. Salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen matalia pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

### Flutikasonipropionaatti

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % inhalaattorista riippuen. Astma- tai keuhkohtaumapotilaiden 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. Näiden vuoksi niellyn flutikasonin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

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

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

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

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

### Pediatriset potilaat

Salfumix Easyhaler –valmistetta ei pidä käyttää alle 12-vuotiailla lapsilla. Salfumix Easyhaler –valmisteen turvallisuutta tai tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä.

## **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). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluuun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksinafoaatti tai flutikasonipropionaatti eivät kumpikaan osoittaneet potentiaalia geneettiseen toksisuuteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Foliopussin avaamisen jälkeen: 1 kuukausi [50/250 vahvuus], 2 kuukautta [50/500 vahvuus]. Säilytä alle 25 °C suojassa kosteudelta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Moniannosjauheinhalaattori koostuu seitsemästä muoviosasta ja jousesta, joka on ruostumatonta terästä. Inhalaattorissa on käytetty seuraavia muoveja: polybutyleenitereftalaatti, LDPE, polykarbonaatti, styreenibutadieeni, polypropyleeni. Inhalaattori on suljettu foliopussiin ja pakattu pahvikoteloon. Pakkauksessa saattaa olla suojakotelo (polypropyleeni ja termoplastinen elastomeeri).

Pakkaukset:

1, 2 tai 3 inhalaattoria, jotka sisältävät 60 annosta. Pakkauksessa saattaa olla suojakotelo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mikrog/250 mikrog: 35164

50 mikrog/500 mikrog: 35165

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.5.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.1.2019