

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmeterol Orifarm 50 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (esiannosteltu annos) sisältää salmeteroliksiinafoaattia määrän, joka vastaa 50 mikrogrammaa salmeterolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi mitattu annos (esiannosteltu annos) sisältää 12 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Astman ylläpitohoitoon yhdessä inhaloitavien kortikosteroidien kanssa, kun pelkillä inhaloitavilla kortikosteroideilla ei ole ollut riittävää vaikutusta.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salmeterol Orifarm on tarkoitettu keuhkohtaumataudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Salmeterol Orifarm -valmiste on tarkoitettu säännölliseen käyttöön. Hoidon täysi hyöty on nähtävissä vasta useiden lääkeannosten jälkeen. Koska tämän lääkeryhmän lääkevalmisteiden liika-antoon voi liittyä haittavaikutuksia, annostusta tai antotiheyttä saa lisätä vain lääkärin ohjeiden mukaan.

Astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelu annos on yksi annos (50 mikrog) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Vaikeammissa tapauksissa voidaan antaa kaksi annosta (100 mikrog) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Vähintään 6-vuotiaat lapset:

Yksi annos (50 mikrog) kaksi kertaa vuorokaudessa.

4-6-vuotiaat lapset:

1 annos (50 mikrog) 2 kertaa vuorokaudessa, jos lapsi pystyy käyttämään laitetta oikein.

Tietoja ei ole saatavilla Salmeterol Orifarm -valmisteen käytöstä alle 4-vuotiaille lapsille.

COPD

Aikuiset:

Yksi annos (50 mikrog) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla tietoja.

Antotapa

Salmeterol Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Käyttöohjeet:

Annostelija avataan ja saatetaan käyttövalmiiksi työntämällä annostelijan sivussa olevaa annosvipua. Suokappale pannaan suuhun ja huulet suljetaan sen ympärille. Jauhe inhaloidaan ja annostelija suljetaan käytön jälkeen. Vaikka inhalaattoria käytettäisiin oikein, potilas ei ehkä maista tai tunne jauhetta kielellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astman hoidossa tulee noudattaa asteittaista ohjelmaa.

Salmeterolia ei pidä käyttää (eikä se riitä käytettäväksi) ensisijaisena lääkkeenä astman hoitoon.

Salmeteroli ei korvaa astman hoidossa suun kautta otettavia tai inhaloitavia kortikosteroideja. Salmeterol Orifarm täydentää kortikosteroidivalmisteita. Astmapotilaita on varoitettava lopettamasta steroidihoitoa tai vähentämästä sitä ilman lääkärin ohjeita, vaikka he voivat paremmin salmeterolihoidon aikana.

Lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden lisääntynyt käyttö astmaoireiden lievittämiseksi viittaa astman hallinnan heikkenemiseen. Tässä tapauksessa potilasta on kehotettava hakeutumaan lääkärin hoitoon.

Vaikka Salmeterol Orifarm -valmistetta voidaan käyttää lisälääkityksenä silloin, kun inhaloitavilla kortikosteroideilla ei saada astmaoireita riittävästi hallintaan, potilaalle ei pidä aloittaa Salmeterol Orifarm -hoitoa äkillisen vaikean astma-kohtauksen aikana tai jos potilaalla on merkittävästi huonontunut tai äkillisesti paheneva astma.

Salmeterolihoidon aikana saattaa esiintyä vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita. Potilaita on kehotettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei ole saatu hallintaan tai oireet pahenevat salmeterolihoiton aloittamisen jälkeen.

Äkillinen ja etenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen ja potilaalle on tehtävä kiireellinen lääkärintarkastus. Kortikosteroidihoiton lisäämistä on harkittava. Näissä olosuhteissa päivittäinen PEF-seuranta voi olla suositeltavaa. Astman ylläpito- ja hoito-ohjelmassa salmeterolia on annettava yhdessä inhaloitavien tai suun kautta otettavien kortikosteroidien kanssa. Pitkävaikutteiset keuhkoputkia laajentavat bronkodilataattorit eivät saa olla ainoa tai pääasiallinen hoito astman ylläpito- ja hoito-ohjelmassa (ks. kohta 4.1).

Kun astmaoireet on saatu hallintaan, voidaan harkita annoksen asteittaista pienentämistä. Lääkeannosta vähennettäessä potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää. Hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Muun inhalaatiohoidon tavoin paradoksaalista bronkospasmiä voi esiintyä, jolloin hengityksen vinkuna lisääntyy ja uloshengityksen huippuvirtausnopeus (PEFR) laskee heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tämä on hoidettava heti nopea- ja lyhytvaikutteisella inhaloitavalla bronkodilataattorilla.

Salmeterolihoito on lopetettava heti, potilaan tila arvioitava ja tarvittaessa aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Beeta-2-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, subjektiivista sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu salmeterolilääkityksen yhteydessä, mutta ne ovat yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisen hoidon jatkuessa (ks. kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten systolisen verenpaineen ja sydämen sykkeen nousua, voi toisinaan esiintyä kaikkien sympatomimeettisten lääkkeiden käytön yhteydessä, erityisesti terapeutisia annoksia suuremmilla annoksilla. Tästä syystä salmeterolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on ennestään sydän- ja verisuonitauti.

Tyreotoksikoosi

Salmeterolia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tyreotoksikoosi.

Verensokeripitoisuus

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu, joskin hyvin harvoin (ks. kohta 4.8.). Tämä tulee ottaa huomioon, kun salmeterolia määrätään potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Hypokalemia

Beeta-2-agonistihoidosta saattaa aiheutua mahdollisesti vakava hypokalemia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun kyseessä on akuutti vaikea astma, koska hypoksia ja samanaikainen hoito ksantiinijohdannaisilla, steroideilla ja diureeteilla voi voimistaa tätä vaikutusta. Seerumin kaliumpitoisuuksia on seurattava tällaisissa tilanteissa.

Hengitysteihin liittyvät tapahtumat

Laajasta kliinisestä tutkimuksesta (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) saadut tulokset viittasivat siihen, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien tapahtumien tai kuoleman riski saattaa olla suurempi käytettäessä salmeterolia kuin lumelääkettä (ks. kohta 5.1). Ei tiedetä, johtuiko tämä farmakogeneettisistä vai muista tekijöistä. Syntyperältään mustia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita pitää sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat heidän käyttäessään Salmeterol Orifarm -valmistetta.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

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

Inhalaatiotekniikka

Potilaita on opastettava inhalaattorin oikeaan käyttöön ja heidän tekniikkansa on tarkastettava, jotta varmistetaan inhaloitavan lääkevalmisteen optimaalinen kulkeutuminen keuhkoihin.

Apuaine

Salmeterol Orifarm sisältää laktoosimonohydraattia enintään 12 mg/annos. Tämä määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille ihmisille. Apuaine laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä on vältettävä, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä.

Muiden beeta-adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus. Beeta-2-agonistien käyttö voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa akuuttia vaikeaa astmaa sairastavien hoidossa, koska ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikainen käyttö voi suurentaa hypokalemian riskiä.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) ja salmeterolin (50 mikrog inhaloituna kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö 15 terveellä koehenkilöllä 7 vuorokauden ajan johti plasman salmeterolialtistuksen merkittävään nousuun (C_{max} -arvon 1,4-kertaistuminen ja AUC-arvon 15-kertaistuminen). Tämä saattaa johtaa salmeterolihoidon muiden systeemivaikutusten (esim. QTc-välin pidentyminen ja sydämentykytys) esiintyvyyden lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia verenpaineeseen, sykkeeseen, verensokeriin ja veren kaliumpitoisuuksiin ei havaittu. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa eikä lisännyt salmeterolin kertymistä toistuvan annon yhteydessä.

Ketokonatsolin samanaikaista antoa on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski. Samanlainen yhteisvaikutusriski on todennäköisesti olemassa muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) kanssa.

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) ja salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) samanaikainen käyttö 15 terveellä koehenkilöllä 6 vuorokauden ajan johti salmeterolialtistuksen pieneen mutta ei tilastollisesti merkitsevään lisääntymiseen (C_{max} -arvon 1,4-kertaistuminen ja AUC-arvon 1,2-kertaistuminen). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että salmeterolilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia lukuun ottamatta joitakin sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia hyvin suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Salmeterol Orifarm -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet salmeterolin erittyvän maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Salmeterol Orifarm -hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

HFA-134a -tutkimukset eivät paljastaneet vaikutuksia aikuisten rottien tai kahden peräkkäisen rottasukupolven lisääntymiskykyyn ja imetykseen eikä rottien tai kaniin sikiön kehitykseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. 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 yksittäiset raportit.

Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat määritettiin yleensä kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Lumelääkettä käytettäessä esiintyvyyttä ei otettu huomioon. Hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista raporteista.

Haittavaikutusten seuraavat esiintymistiheydet on arvioitu käytettäessä normaalia annosta 50 mikrog kahdesti vuorokaudessa. Tarvittaessa on otettu huomioon myös esiintymistiheydet suuremmalla annoksella 100 mikrog kahdesti vuorokaudessa.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti: Ihottuma (kutina ja punoitus) Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien turvotus ja angioedeema, bronkospasmi ja anafylaktinen sokki	Melko harvinainen Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Hyperglykemia	Harvinainen Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Hermostuneisuus Unettomuus	Melko harvinainen Harvinainen
Hermosto	Päänsärky (ks. kohta 4.4) Vapina (ks. kohta 4.4) Heitehuimaus	Yleinen Yleinen Harvinainen
Sydän	Sydämentykytys (ks. kohta 4.4) Takykardia Rytmihäiriöt (mukaan lukien eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)	Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina	Suunieluun liittyvä ärsytys Paradoksaalinen bronkospasmi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset Nivelsärky, lihassärky	Yleinen Hyvin harvinainen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epäspesifinen rintakipu	Hyvin harvinainen
---	-------------------------	-------------------

Beeta-2-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, päänsärkyä ja sydämentykytystä, on raportoitu, mutta ne ovat yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisen hoidon myötä. Normaalisti annoksella vapinaa, sydämentykytystä ja lihaskrampeja esiintyy 1–2 %:lla potilaista. Vapinaa ja takykardiaa esiintyy yleisemmin, kun valmistetta annetaan yli 50 mikrogramman annoksina kahdesti vuorokaudessa.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu kohonneita verensokeripitoisuuksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Oireet ja löydökset

Salmeterolin yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Hypokalemiata saattaa myös esiintyä, ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata. Korvaavan kaliumin antamista pitää harkita.

Hoito

Yliannostuksen sattuessa potilaalle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa ja potilaan tilaa on tarvittaessa tarkkailtava asianmukaisesti. Jatkohoitoa annetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen mahdollisten suositusten mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) beeta-2-adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exosite). Salmeteroli vähentää keuhkoputkien obstruktiota ja reaktiivisuutta vähintään 12 tuntia lääkkeenoton jälkeen.

Vaikutus alkaa 10–20 minuutin kuluessa, ja enimmäisvaikutus saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua inhaloidun lääkeannoksen ottamisesta. Säännöllisessä käytössä saavutetaan koko vuorokauden kestävä bronkusobstruktion lievittyminen.

Salmeteroli on mikronisoitu ja sekoitettu laktoosiin inhalaatiojauheessa. Pääosa hiukkasista on kooltaan alle 5 mikrometriä. Inhalaatiotekniikka toimii myös heikolla sisäänhengitysvirtauksella.

Kliiniset astmatutkimukset

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, 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 lumelääkettä. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja. Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö lähtötilanteessa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen tärkein mittauskohde oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien lukumäärän yhdistelmä.

SMART-tutkimuksen keskeiset tulokset: ensisijainen päätetapahtuma

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

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

SMART-tutkimuksen keskeiset tulokset inhaloitavien steroidien lähtötilanteen käytön mukaan: toissijaiset päätetapahtumat

Potilaiden lukumäärä	Toissijaisten päätetapahtumien lukumäärä / potilaiden lukumäärä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
	Salmeteroli	Lumelääke	
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 häirtäapahtuma 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 lumelääkeryhmässä ei yhtään häirtäapahtumia. Vahvennetulla merkityt luvut ovat tilastollisesti merkitseviä 95 %:n tasolla)

Yllä olevassa taulukossa olevat toissijaiset päätetapahtumat olivat tilastollisesti merkitseviä koko populaatiossa. Toissijaiset päätetapahtumat, jotka käsittävät mistä tahansa syystä aiheutuneet kuolemat yhdistettyinä tai henkeä uhkaavat tapahtumat, mistä tahansa syystä aiheutuneet kuolemat tai mistä tahansa syystä aiheutuneen sairaalahoidon, eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko populaatiossa.

Kliiniset keuhkohtaumatautitutkimukset

TORCH-tutkimus

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 %

viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun lääkehoitoon. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista keuhkoastumataudin lääkehoitoa paitsi inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden elossaolo kolmen vuoden kuluttua arvioitiin riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätapahtuma oli mistä tahansa syystä aiheutuneiden kuolemien väheneminen kolmen vuoden kuluttua vertailussa salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmä vs. lumelääke.

	Lumelääke N = 1524	Salmeteroli 50 N = 1521	Flutikasonipropionaa tti 500 N = 1534	Salmeterolin ja flutikasonipropionaat in yhdistelmä 50/500 N = 1533
Mistä tahansa syistä johtunut kuolleisuus kolmen vuoden kuluttua				
Kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. lumelääke (luottamusväli) p-arvo	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
Riskisuhde salmeterolin ja flutikasonipropionaatin 50/500 vs. komponentit (luottamusväli) p-arvo	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹ P-arvo ei merkitsevä, kun kaksi ensisijaisen tehovertailun välianalyysiä (log rank -analyysi, stratifioitu tupakointitatuksen 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 eli $p \leq 0,05$.

Kolmen vuoden kuluessa keuhkoastumatautiin 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 keuhkoastumataudin 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 lumelääkkeeseen, 12 % vähenemistä verrattuna salmeteroliin (95 %:n luottamusväli: 5–19 %, $p = 0,002$) ja 9 % verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 %:n luottamusväli: 1–16 %; $p = 0,024$). Salmeteroli vähensi lumelääkkeeseen verrattuna pahenemisvaiheiden määriä merkitsevästi 15 % (95 %:n luottamusväli 7–22 %; $p < 0,001$) ja flutikasonipropionaatti 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.

Arvioitu 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 hoidon aikaisten 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; $p < 0,248$).

5.2 Farmakokineetiikka

Salmeteroli vaikuttaa keuhkoissa paikallisesti, joten sen pitoisuus plasmassa ei ennusta hoitovaikutusta. Salmeterolin farmakokineetikasta on vain vähän tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen matalia pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

Inhaloinnin jälkeen salmeteroliksinafoaatti hajoaa keuhkoissa. Hajoamisessa muodostuneen ksinafoattia vastaavan hapon puoliintumisaika on noin 10 vuorokautta. Salmeteroli metaboloituu maksassa useiksi metaboliiteiksi. Eräs näistä, hydroksimetaboliitti on teholtaan ekvipotentti salmeterolin kanssa. Metaboliitin pitoisuus plasmassa salmeterolin toistuvan annon jälkeen ei ole tiedossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa ainoat havainnot, joilla oli merkitystä kliinisen käytön kannalta, liittyivät farmakologisten vaikutusten korostumiseen.

Eläinkokeissa on havaittu alkio- ja sikiötoksisuutta vain salmeteroliksinafoaatin suurilla altistuspitoisuuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiineja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Inhalaatiojauhe on läpipainopakkausissa, joissa on OPA/alumiini/PVC-folioliuska ja lakattu paperi/PET/alumiini-päällysoosa, muotoon valetussa inhalaattorissa. Laitteessa on suukappale ja annoslaskin. Laite sisältää folioliuskan, jossa on 60 säännöllisesti sijoitettua läpipainokuplaa.

Inhalaattori on saatavana pahvipakkauksissa, joissa on:

- 1 x 60 annosta
- 180 (3 x 60) annosta

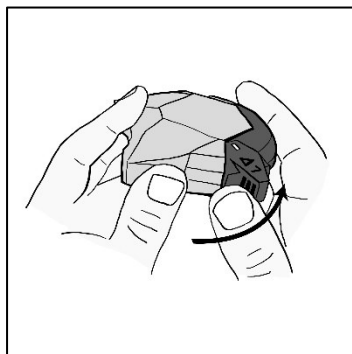
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

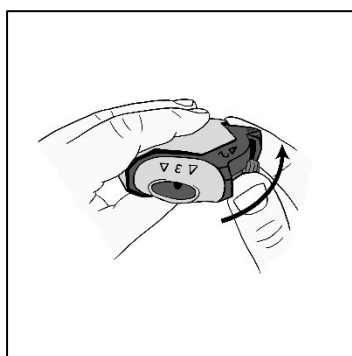
Salmeterol Orifarm -valmiste vapauttaa jauhetta, joka inhaloidaan keuhkoihin. Salmeterol Orifarm -inhalaattorissa oleva annoslaskin ilmoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä.

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet:

1. Avaa Salmeterol Orifarm pitämällä inhalaattoria kuvan osoittamalla tavalla. Työnnä peukalonsijaa nuolen suuntaan niin pitkälle kuin mahdollista. Kuulet naksahduksen. Tämä avaa pienen aukon suukappaleessa.



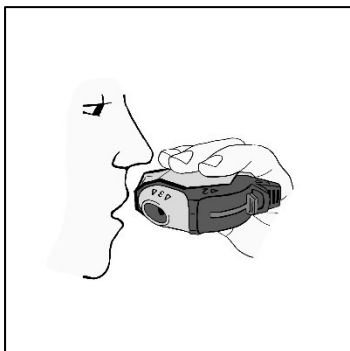
2. Pidä Salmeterol Orifarm -laitetta siten, että suukappale on itseesi päin. Voit pitää sitä joko vasemmassa tai oikeassa kädessä. Työnnä annosvipua itsestäsi pois päin niin pitkälle kuin mahdollista. Kuulet naksahduksen. Lääkeannos on nyt valmis inhaloitavaksi suukappaleesta.



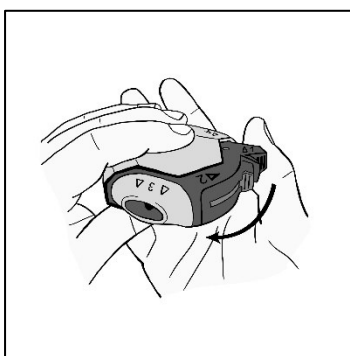
Aina kun annosvipua työnnetään, jauheannos vapautuu inhaloitavaksi. Älä leiki annosvivulla, sillä tällöin jauheannokset vapautuvat ja lääke menee hukkaan.

3. Älä laita Salmeterol Orifarm -laitetta vielä suuhun. Hengitä ulos niin syvään kuin mukavasti kykenet. Älä hengitä inhalaattoriin.
4. Aseta suukappale huulillesi; hengitä sisään tasaisesti ja syvään inhalaattorin kautta, ei nenän kautta.

Ota Salmeterol Orifarm -laite pois suusta.
Pidätä hengitystäsi noin 10 sekuntia tai niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
Hengitä ulos hitaasti.



5. Sulje Salmeterol Orifarm -laite työntämällä peukalonsijaa itseesi päin niin pitkälle kuin mahdollista. Kuulet naksahduksen. Annosvipu palautuu alkuasentoonsa, ja laite nollautuu. Salmeterol Orifarm -laite on jälleen käyttövalmis.



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42427

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.1.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol Orifarm 50 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (avdelad dos) innehåller salmeterolxinafoat motsvarande 50 mikrogram salmeterol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje uppmätt dos (avdelad dos) innehåller 12 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Underhållsbehandling i kombination med inhalationskortikosteroider vid bronkialastma, när behandling med enbart inhalationskortikosteroider har givit otillräcklig effekt.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Salmeterol Orifarm är indicerat för behandling av KOL.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Salmeterol Orifarm ska användas regelbundet. Optimal behandlingseffekt ses först efter flera doseringstillfällen med läkemedlet. Då biverkningar kan sättas i samband med högre doser med denna klass av läkemedel, ska dosering och frekvens av administrering endast ökas efter ordination från läkare.

Astma

Vuxna och ungdomar från 12 år:

Rekommenderad dosering är 1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen.

I svårare fall kan 2 doser (100 mikrogram) ges 2 gånger dagligen.

Barn från 6 års ålder:

1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen.

Barn i åldern 4-6 år:

1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen om barnet klarar av att använda inhalatorn på rätt sätt.

Inga data finns tillgängliga för användning av Salmeterol Orifarm till barn under 4 år.

KOL

Vuxna:

1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper:

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

Administreringssätt

Salmeterol Orifarm är endast avsedd för inhalation.

Instruktioner för användning:

Inhalatorn öppnas och görs klar för användning genom att skjuta frammatningsspaken till sidan. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras och inhalatorn stängas. Även om inhalatorn används på rätt sätt kan det hända att patienten inte känner någon smak av eller känner pulvret på tungan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av astma följer normalt ett stegvis avpassat program.

Salmeterol ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsläkemedel vid behandling av astma.

Salmeterol ersätter inte orala eller inhalede kortikosteroider vid astma. Salmeterol Orifarm ska ges som tilläggsmedicinering till kortikosteroider. Astmatiska patienter måste varnas att inte sluta med sin kortikosteroidbehandling eller minska dosen utan läkares anvisningar, även om de känner sig bättre när de använder salmeterol.

Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtom tyder på försämrad astmakontroll. Patienten ska i detta läge uppmanas att kontakta läkare.

Även om behandling med Salmeterol Orifarm kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska behandling med Salmeterol Orifarm inte påbörjas under en akut svår astmaattack eller vid en akut eller markant försämring av astman.

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

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider ska övervägas. Även dagliga PEF-mätningar kan göras. Vid underhållsbehandling av astma ska salmeterol kombineras med inhalede eller orala kortikosteroider. Långverkande bronkdilaterare ska inte användas som enda eller huvudsakliga behandlingen vid underhållsbehandling av astma (se avsnitt 4.1).

När symtomen är under kontroll kan man överväga en gradvis nedtrappning av dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökat väsande ljud och sjunkande peak expiratory flow rate (PEFR) direkt efter dosering. Behandling med kortverkande bronkdilaterare ska då påbörjas omedelbart. Salmeterol-behandling ska omedelbart upphöra, ny medicinsk bedömning av patienten ska utföras och alternativ behandling ska påbörjas.

Farmakologiska biverkningar av beta-2-agonister såsom tremor, subjektiva palpitationer och huvudvärk har rapporterats i samband med salmeterolbehandling. Dessa biverkningar är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulär påverkan

Kardiovaskulär påverkan såsom förhöjt systoliskt blodtryck och ökad hjärtrytm kan ses då och då med alla sympatikomimetika, speciellt vid högre än terapeutiska doser. Med hänsyn till detta ska salmeterol ges med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom.

Thyrotoxikos

Salmeterol ska ges med försiktighet till patienter med thyrotoxikos.

Blodglukosnivåer

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

Hypokalemi

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppkomma efter behandling med beta-2-agonister. Särskild försiktighet ska iaktas vid akut svår astma, då risk finns att denna effekt kan förstärkas av hypoxi och av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Serumkalium ska följas i sådana situationer.

Andningsrelaterade biverkningar

Data från en stor klinisk prövning (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller mortalitet ökade hos afroamerikaner, när salmeterol användes jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Det är inte känt om detta beror på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter av svart afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men kontakta läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller förvärras under behandling med Salmeterol Orifarm.

Potentia CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av systemiskt ketokonazol, 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 potentia CYP3A4-hämmare ska undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Inhalationsteknik

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik och att denna kontrolleras för att uppnå optimal behandlingseffekt.

Hjälpämne

Salmeterol Orifarm innehåller laktosmonohydrat upp till 12 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller blockera effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva beta-blockerare ska undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger att använda dessa.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppkomma efter behandling med beta-2-agonister. Särskild försiktighet ska iaktas vid akut svår astma, då risk finns att denna effekt kan förstärkas av hypoxi och av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 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 av salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig administrering av ketokonazol ska undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sideeffekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex.: itraconazol, 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-statistiskt signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig C_{max} och 1,2-faldig AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor som behandlats med salmeterol (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på att salmeterol orsakar varken missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet.

Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter med undantag för vissa skadliga effekter på fostret vid mycket höga dosnivåer (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd ska man undvika användning av Salmeterol Orifarm under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att salmeterol utsöndras i mjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Salmeterol Orifarm efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling av kvinnan.

Studier på HFA-134a visade inga effekter på reproduktionsförmåga och laktation hos vuxna eller hos två efterföljande generationers råttor, eller på fosterutveckling hos råttor och kaniner.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Specifika studier om salmeterol påverkar förmågan att köra bil eller handha maskiner saknas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) inklusive enskilda rapporter.

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen. Mycket sällsynta biverkningar har hämtats från spontant rapporterade fall efter marknads godkännande.

Följande frekvenser har beräknats för den normala dosen 50 mikrogram två gånger dagligen. Frekvenser vid den högre dosen 100 mikrogram två gånger dagligen har tagits i beaktande i förekommande fall.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemsjukdomar	Överkänslighetsreaktioner i form av: Hudutslag (klåda och rodnad) Anafylaktiska reaktioner inkl. ödem, angioödem, bronkospasm och anafylaktisk chock	Mindre vanliga Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hyperglykemi	Sällsynta Mycket sällsynta
Psykiatriska sjukdomar	Oro Sömlöshet	Mindre vanliga Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (se avsnitt 4.4) Tremor (se avsnitt 4.4) Yrsel	Vanliga Vanliga Sällsynta
Hjärtsjukdomar	Palpitationer (se avsnitt 4.4) Takykardi Hjärtarytmi (t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Irritation i munhåla och svalg Paradoxal bronkospasm (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Artralgi, myalgi	Vanliga Mycket sällsynta
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Ospecifik bröstsmärta	Mycket sällsynta

Farmakologiska biverkningar av beta-2-agonister såsom tremor, huvudvärk och palpitationer har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling. Vid normal dosering förekommer tremor, palpitationer och muskelkramp hos 1-2 % av patienterna. Tremor och takykardi förekommer mer frekvent när högre doser än 50 mikrogram ges 2 gånger dagligen.

Förhöjda blodglukosnivåer har rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

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

Tecken och symtom

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Dessutom kan hypokalemi förekomma och nivån av serumkalium ska därför övervakas. Kaliumbehandling ska övervägas.

Behandling

Om överdosering sker ska stödjande behandling sättas in med lämplig övervakning av patienten. Ytterligare behandling ska ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva beta-2-stimulerande medel, ATC-kod: R03AC12

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) beta-2-adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site". Salmeterol minskar bronkobjstruktionen och bronkreaktiviteten under minst 12 timmar.

Effekten sätter in inom 10-20 minuter och maximal effekt uppnås efter 2-3 timmar. Vid regelbunden användning uppnås en minskad bronkobjstruktion under hela dygnet.

I inhalationspulvret är salmeterol mikroniserat och blandat med laktos. Huvuddelen av partiklarna är mindre än 5 mikrometer. Inhalationstekniken fungerar även vid ett lågt inspiratoriskt flöde.

Kliniska studier vid astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART är en multicenter, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie med parallella grupper som pågick under 28 veckor i USA. 13176 patienter randomiserades till salmeterol (50 mikrogram 2 gånger dagligen) och 13179 patienter till placebo som tillägg till sin vanliga astmabehandling. Patienter inkluderades om de var 12 år eller äldre, med astma och pågående astmabehandling (men inte en långverkande beta-agonist, LABA). Utgångsvärdet av inhalationssteroidanvändning angavs vid studiens början, men användning av inhalationssteroid var inget krav i studien. Primära effektvariabler i SMART kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd.

Viktiga fynd i SMART: primära effektvariabler (endpoint-variabler)

Patientgrupp	Antal primära endpoint händelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Antal patienter totalt	50/13176	36/13179	1,40 (0,91; 2,14)
använde inhalationssteroider	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
använde inga inhalationssteroider	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
afroamerikaner	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 % -nivån)

Viktiga fynd i SMART när inhalationssteroid användes som utgångsvärde ('at baseline'): sekundära effektvariabler (endpoint-variabler)

Antal patienter	Antal sekundära endpoint händelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Andningsrelaterade dödsfall			
använde inhalationssteroider	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
använde inga inhalationssteroider	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Astmarelaterade dödsfall och livshotande tillstånd kombinerat			
använde inhalationssteroider	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
använde inga inhalationssteroider	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Astmarelaterade dödsfall			
använde inhalationssteroider	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
använde inga inhalationssteroider	9/7049	0/7041	*

(* = kunde inte beräknas på grund av att inga händelser inträffade i placebogruppen. Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 % -nivån.)

Sekundära effektvariabler i tabellen uppnådde statistisk signifikans i hela populationen. Sekundära effektvariabler kombinerade alla dödsfall eller livshotande tillstånd, alla dödsfall eller alla sjukhusvistelser som inte nådde statistisk signifikans i hela populationen.

Kliniska studier vid KOL

TORCH studie

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

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
Total mortalitet 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/FP 50/500 mcg 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

KI = konfidensintervall

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med salmeterol och 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 och 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 och 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.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Efter inhalation dissocierar salmeterolxinafoat i lungorna. Den syraform av xinafoat, som då bildas, har en halveringstid på cirka 10 dygn. Salmeterol metaboliseras i levern till ett flertal metaboliter. En av dessa, hydroximetaboliten, är ekvipotent med salmeterol. Metabolitens plasmakoncentration efter upprepad dosering är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationspulvret ligger förpackat i blister som hålls på en OPA/Alu/PVC basremsa, med en papper/PET/Alu lackerad lockfolieremsa i den formgjutna plastinhalatorn utrustad med ett munstycke och dosräknare. Inhalatorn innehåller en folieremsa med 60 regelbundet placerade blister.

Inhalatorn är förpackad i en kartong och finns i följande förpackningsstorlekar:

1 x 60 doser

180 (3 x 60) doser

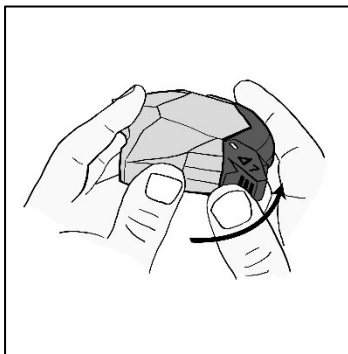
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

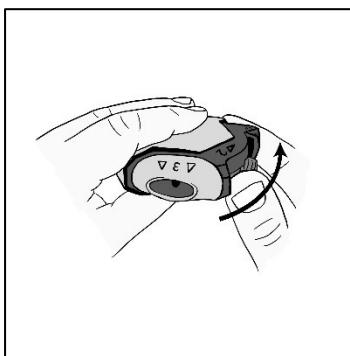
Salmeterol Orifarm -inhalatorn frigör ett pulver vid inandning som följer med andningsluften ned i lungorna. Salmeterol Orifarm -inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar.

Detaljerade instruktioner för användning:

1. För att öppna Salmeterol Orifarm -inhalatorn, håll den som på bilden. För tumgreppet i pilens riktning så långt det går - ett klick hörs. Ett litet hål i munstycket har nu öppnats.

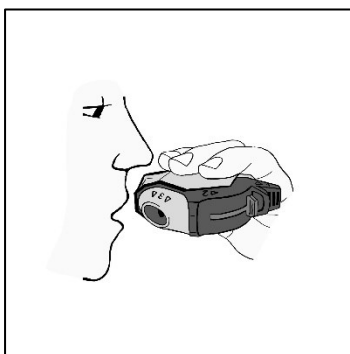


2. Håll inhalatorn med munstycket mot dig. Du kan hålla den antingen i höger eller vänster hand. För frammatningsspaken bort från dig, så långt det går – ett klick hörs. Pulverdosen är nu klar att inhaleras från munstycket.

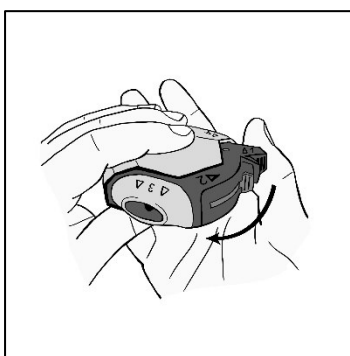


Varje gång spaken dras fram öppnas en pulverdos som är klar att inhaleras. Lek inte med frammatningsspaken eftersom detta öppnar pulverdosaerna och medicin slösas bort.

3. Håll inhalatorn bort från munnen. Andas ut så djupt och länge som känns bekvämt. Andas aldrig ut genom inhalatorn.
4. För därefter inhalatorn till munnen och slut läpparna om munstycket. Andas in stadigt och djupt genom inhalatorn; inte genom näsan.
Ta bort inhalatorn från munnen.
Håll andan i ca 10 sekunder eller så länge som det känns bekvämt.
Andas ut sakta.



5. Stäng inhalatorn genom att föra tumgreppet mot dig så långt det går. Ett klick hörs när inhalatorn stängs. Frammatningsspaken har nu automatiskt återgått till sitt ursprungsläge. Inhalatorn är nu klar att användas på nytt.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15

5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42427

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.1.2024