

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Airflusal Sprayhaler 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

Airflusal Sprayhaler 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### **Airflusal Sprayhaler 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio**

1 annos (venttiilistä vapautunut) sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoattina) ja 125 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 110 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

### **Airflusal Sprayhaler 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio**

1 annos (venttiilistä vapautunut) sisältää 25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoattina) ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Tämä vastaa potilaan saamaa (annostelijasta vapautunutta) annosta 21 mikrogrammaa salmeterolia ja 220 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio.

Säiliössä oleva suspensio on valkoinen ja homogeeninen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Airflusal Sprayhaleria käytetään astman säännölliseen hoitoon silloin kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen  $\beta_2$ -agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloiduilla kortikosteroideilla ja 'tarvittaessa' inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla  $\beta_2$ -agonisteilla

tai

- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa samanaikaisesti käytetyllä inhaloidulla kortikosteroidilla ja pitkävaikutteisella  $\beta_2$ -agonistilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Airflusal Sprayhaler on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Airflusal Sprayhaler -inhalaatiosumutetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Lääkärin tulee säännöllisesti arvioida potilaiden tilaa, jotta heidän saamansa Airflusal Sprayhaler -

inhalaatiosumutteen vahvuus pysyy optimaalisena ja sitä muutetaan vain lääkärin ohjeen mukaan.

**Annos sovitetaan pienimmäksi annokseksi, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Jos oireet pysyvät hallinnassa Airflusal Sprayhalerin pienimmällä vahvuudella 25 mikrog/125 mikrog kahdesti vuorokaudessa annettuna, voidaan seuraavaksi siirtyä muuhun inhaloitavaan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteseen, josta löytyy pienempi 25 mikrog/50 mikrog vahvuus.**

Jos yhdistelmälääkkeen pienin vahvuus kahdesti vuorokaudessa annettuna riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi kokeilla pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.

Vaihtoehtoisesti pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia tarvitsevat potilaat voivat ottaa Airflusal Sprayhaler -inhalaatiosumutetta kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Jos kerran vuorokaudessa annostusta käytetään öisin oireilevalle potilaalle, annos on otettava illalla, ja jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Potilaille tulee antaa Airflusal Sprayhaler -inhalaatiosumutteen vahvuutta, jonka flutikasonipropionaatin annos vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, hänelle tulee määrätä sopiva annos  $\beta$ -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

#### Annostus:

##### *Aikuiset:*

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

tai

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

Lyhyttä hoitokokeilua salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteeella voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmapirtauksen pienentymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on kaksi inhalaatiota 25 mikrogramman flutikasonipropionaattia ja 50 mikrogramman salmeterolia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattuna pelkkään inhaloitavaan flutikasonipropionaattiin aloitushoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä ei täyty. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi on ensisijainen hoito useimmille potilaille. Airflusal Sprayhaler ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitona. On suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmälääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

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

Potilaita on neuvottava käyttämään ja hoitamaan annossumutinta ja tilajatketta oikein ja heidän tekniikkansa on

tarkistettava inhaloitavan lääkkeen optimaalisen keuhkoihin pääsyn varmistamiseksi. **Potilaiden tulee jatkuvasti käyttää samantyyppistä tilajatketta, sillä vaihtaminen tilajatkesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).**

**Annos on aina sovittava pienimmäksi tehokkaaksi annoksesi, kun tilajatke otetaan käyttöön tai tilajatke vaihdetaan toisentyyppiseen (ks. kohta 5.2).**

#### Pediatriset potilaat

Airflusal Sprayhaleria ei tule käyttää lapsille.

#### Erityisryhmät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Airflusal Sprayhalerin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

#### Käyttöohje:

Potilaita on neuvottava käyttämään annossumutinta oikein (ks. pakkausseloste).

Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten istua tai seistä. Annossumutin on suunniteltu käytettäväksi pystyasennossa.

Annossumuttimen testaus:

Ennen kuin annossumutinta käytetään ensimmäisen kerran, potilaan tulee irrottaa suukappaleen suojus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta, ravistaa annossumutinta kunnolla, pitää siitä kiinni sormien välissä niin, että peukalo on suukappaleen alapuolella, ja vapauttaa neljä annosta ilmaan laitteen oikean toiminnan varmistamiseksi. Annossumutinta on ravistettava aina ennen kuin sumuteannos vapautetaan. Jos annossumutin on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin, on suukappaleen suojus irrotettava, potilaan tulee ravistaa annossumutinta kunnolla ja vapauttaa kaksi annosta ilmaan.

Annossumuttimen käyttö:

1. Potilaan tulee poistaa suukappaleen suojus puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Potilaan tulee tarkistaa, että annossumuttimen sisä- tai ulkopuolella tai suukappaleessa ei ole irrallisia roskia.
3. Potilaan tulee ravistaa annossumutinta kunnolla. Näin varmistetaan, että mahdolliset roskat irtoavat ja että annossumuttimen sisältö sekoittuu tasaisesti.
4. Potilaan on pidettävä annossumutinta pystysuorassa peukalon ja etusormen välissä siten, että peukalo on suukappaleen alapuolella.
5. Potilaan tulee hengittää ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Sen jälkeen suukappale viedään suuhun hampaiden väliin ja huulet suljetaan kunnolla sen ympärille. Suukappaletta ei saa purra.
6. Heti kun potilas aloittaa sisäänhengityksen suun kautta, potilaan tulee painaa annossumuttimen päätä napakasti alaspäin, jolloin Airflusal Sprayhaler -annos vapautuu, jatkaen samalla tasaista, syvää sisäänhengitystä.
7. Hengitystä pidättäen potilaan tulee ottaa annossumutin pois suusta ja nostaa sormi annossumuttimen päältä. Potilaan on pidettävä hengitystä edelleen niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
8. Toisen inhalaation ottamiseksi potilaan on pidettävä annossumutin pystyssä ja odotettava noin puoli

minuuttia ennen vaiheiden 3–7 toistamista.

9. Potilaan tulee asettaa suukappaleen suojus heti paikalleen oikeassa asennossa painamalla se napakasti kiinni niin, että se naksauttaa paikalleen. Suojuksen paikoilleen naksauttaminen ei vaadi suurta voimaa.

### **TÄRKEÄÄ**

Potilaan ei tule kiirehtiä vaiheiden 5, 6 ja 7 kohdalla. On tärkeää, että potilas alkaa hengittää sisään mahdollisimman hitaasti juuri ennen annossumuttimen käyttöä. Potilaan pitäisi muutamalla ensimmäisellä kerralla harjoitella inhalaatiotekniikkaa peilin edessä. Jos annossumuttimen päältä tai suupielistä näyttää tulevan "sumua", tulee aloittaa uudelleen kohdasta 2.

Jokaisen annostelukerran jälkeen suu on huuhdeltava vedellä, joka syljetään pois sekä hampaat pestävä. Tämä voi auttaa estämään suun sieni-infektioita ja äänen käheyttä.

Potilaan tulisi hankkia uusi annossumutin, kun laskimessa on lukema ”40” ja annosilmäisimen väri muuttuu vihreästä punaiseksi. Annossumuttimen käyttö on lopetettava, kun laskimen lukema on ”0”, sillä laitteesta olevasta määrästä ei välttämättä saada täyttä annosta.

Laskimen numeroita ei pidä yrittää muuttaa eikä laskinta pidä irrottaa metallisäiliöstä. Laskin on kiinnitetty pysyvästi säiliöön eikä sen lukemaa voi asettaa uudelleen.

Puhdistaminen (esitetty myös pakkausselosteessa):  
Annossumutin pitää puhdistaa vähintään kerran viikossa.

1. Irrota suukappaleen suojus.
2. Älä irrota metallisäiliötä muovisesta annostelijasta.
3. Pyyhi suukappale sisä- ja ulkopuolelta ja muovinen annostelija kuivalla kangas- tai paperiliinalla.
4. Pane suukappaleen suojus takaisin paikalleen oikeassa asennossa. Suojuksen paikoilleen naksauttaminen ei vaadi suurta voimaa.

### **METALLISÄILIÖTÄ EI SAA LAITTA A VETEEN**

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Airflusal Sprayhaleria ei tule käyttää nopeaa ja lyhytvaikutteista bronkodilataatiota edellyttävien akuuttien astmaoireiden lievitykseen. Potilaita on neuvottava pitämään aina mukanaan akuutin astma-kohtauksen hoitoon käytettävää lääkitystä.

Potilaille ei pidä aloittaa Airflusal Sprayhaler -lääkitystä, kun heillä on astman pahenemisvaihe tai selvästi vaikeutuva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

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

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

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen on mahdollisesti hengenvaarallinen tila ja potilaan hoito on kiireellisesti arvioitava uudelleen. Kortikosteroidiannoksen suurentamista on harkittava.

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

Hoitoa Airflusal Sprayhalerilla ei pidä lopettaa äkillisesti taudin pahenemisen riskin vuoksi. Hoito tulee lopettaa vähitellen lääkärin valvonnassa.

Kuten kaikkien kortikosteroideja sisältävien inhaloitavien lääkkeiden ollessa kyseessä, erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa Airflusal Sprayhaler -valmistetta potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi, tai sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

Airflusal Sprayhaler voi harvoin aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää sekä aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden vähäistä ohimenevää alenemista, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Sen vuoksi Airflusal Sprayhaleria tulee antaa varoen potilaille, joilla on vakavia sydän- ja verenkiertohäiriöitä, rytmihäiriöitä, diabetes mellitus, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia, tai potilaille, joilla on taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

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

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. Jos tällaista ilmenee, Airflusal Sprayhaler -valmisteen käyttö on välittömästi lopetettava ja tilanearvion mukaan mahdollisesti aloitettava muu hoito.

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

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Näiden vaikutusten esiintyminen on huomattavasti vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, 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). **Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla astma hallitaan tehokkaasti.**

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla 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 tai nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä

voivat olla anoreksia, vatsakipu, painon putoaminen, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen kortikosteroidisuojaan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

### 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.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkojen kautta. Koska tilajatkkeen käyttö inhalaatiosumutteen kanssa voi lisätä keuhkoihin tulevan lääkkeen määrää, on huomattava, että tämä saattaa lisätä systeemisten haittavaikutusten määrää. Kerta-annoksen farmakokineettiset tulokset ovat osoittaneet, että systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonipropionaatille voi kohota kaksinkertaiseksi kun Airflusal Sprayhaler -inhalaatiosumute otetaan Volumatic-tilajatkkeen avulla verrattuna käyttöön AeroChamber Plus -tilajatkkeen kanssa (ks. kohta 5.2).

Inhaloitu flutikasonipropionaatti vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta oraalista steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneen lisämunuaiskuoren toimintareservin riski säilyä pitkään 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 lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti suurentaa flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A-estäjien kanssa, mukaan lukien kobisistaattia sisältävät valmisteet (ks. kohta 4.5.).

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

Suuren kliinisen tutkimuksen (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) tiedot osoittivat, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien haittatapahtumien tai kuolemien riski oli 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 kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan

tai ne pahenevat heidän käyttäessään Airflusal Sprayhaleria.

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

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

$\beta$ -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten  $\beta$ -salpaajien käyttöä astmapotilaille 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  $\beta$ -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 P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloitavan flutikasonipropionaatin osalta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden oletetaan suurenevan plasmassa huomattavasti. 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. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itrakonatsolin tai kobisistaattia sisältävien valmisteiden ja kohtalaisen voimakkaan CYP3A:n estäjän, kuten erytromysiinin yhteiskäytön oletetaan lisäävän systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten vaaraa. Näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava mahdollisten systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

##### Salmeteroli

###### *Voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkittävän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen  $C_{max}$  ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QTc-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) 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 CYP 3A4:n estäjät*

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

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta  $\beta_2$ -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Airflusal Sprayhalerin antamista raskaana oleville naisille on harkittava vain, jos äidille odotettavasti koituva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

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

### Imetys

Ei ole tiedossa, 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. Päätös siitä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Airflusal Sprayhaler -hoito, on tehtävä sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

### Hedelmällisyys

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

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

Airflusal Sprayhalerilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.



## 4.8 Haittavaikutukset

Koska Airflusal Sprayhaler 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 elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin. Lumeryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume	Yleinen <sup>1,3</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 oireyhtymän oireita muistuttavat oireet, 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	Ahdistus	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymisen muutokset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiassa lapsilla)	Harvinainen
	Masentuneisuus, aggressiivisuus (pääasiassa 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	Sydämentykytys	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	Nenänielutulehdus	Hyvin yleinen <sup>2,3</sup>
	Kurkun ärsytys	Yleinen
	Äänen käheys / dysfonia	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen <sup>1,3</sup>
	Paradoksaalinen bronkospasmi	Harvinainen <sup>4</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Ruhjevammat	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 lumelääkkeellä hoidetussa ryhmässä
- 2 Raportoitu hyvin yleisesti lumelääkkeellä hoidetussa ryhmässä
- 3 Raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa
- 4 Ks. kohta 4.4

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

$\beta_2$ -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytyksiä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin usein 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 Airflusal Sprayhalerin 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 Airflusal Sprayhaler -valmisteen käytön jälkeen. Oireellista kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä salmeteroli/flutikasonihoitoa 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55 FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Airflusal Sprayhalerin yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta on annettu alla.

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

**Akuutti:** Akuutti suositeltuja suurempien lääkannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan

väliaikaiseen suppression. Hätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaalisti muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

**Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus:** Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeen. 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 Airflusal Sprayhaler -hoitoa tulisi vielä jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet; adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa  
ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Airflusal Sprayhaler sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit. Näiden lääkkeiden vaikutusmekanismeja käsitellään jäljempänä.

#### *Salmeteroli*

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

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävästä keuhkoputkien laajenemisesta, mikä on olennaisesti pitempi kuin perinteisillä lyhytvaikutteisilla  $\beta_2$ -agonisteilla suositusannoksina.

#### *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 (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Tutkimukseen osallistui 3416 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 salmeterolia/FP:tä saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista ja että astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

\*Salmeterolia/FP:tä käytettäessä astman hyvä hallinta saavutettiin nopeammin kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidiannoksella. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeterolia/FP:tä saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeterolia/FP:tä saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto 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 $\beta$ -agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> ( $\leq 500$ mikrog beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia</b> (500–1 000 mikrog beklometasonidipropionaattia 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 heräämisistä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

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

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

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli 318 potilasta iältään  $\geq 18$  vuotta, joilla oli jatkuva astma, arvioitiin turvallisuutta ja sietoa annettaessa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) salmeterolia/FP:tä kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin

salmeteroli/FP-vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan johti pieneen kasvuun  $\beta$ -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 Airflusal Sprayhaler -annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen suurentamista.

*Salmeterolilla tehty astmamonikeskustutkimus (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 salmeterolia (50 mikrog kahdesti vuorokaudessa) ja 13 179 potilasta lumelääkettä tavanomaisen astmalääkityksen lisäksi. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka käyttivät astmalääkitystä mutta jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia  $\beta$ -agonisteja. Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö tutkimuksen alussa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien yhteismäärä.

SMART-tutkimuksen tärkeimmät tulokset: ensisijainen päätetapahtuma

Potilasryhmä	Ensisijaisten päätetapahtumien määrä / potilaiden määrä		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)
<b>Afroamerikkalaiset potilaat</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

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

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

	Toissijaisten päätetapahtumien määrä / potilaiden määrä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
	salmeteroli	lumelääke	
Hengitykseen liittyneet kuolemat			
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 liittyneet kuolemat tai hengenvaaralliset häiritsevät tapahtumat yhteensä			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
Astmaan liittyneet kuolemat			
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 lumeryhmässä ei lainkaan ko. häiritsevät tapahtumia. Vahvennetulla merkitty riski on tilastollisesti merkitsevä 95 % tasolla. Yllä olevassa taulukossa esitetyt toissijaiset päätetapahtumat olivat tilastollisesti merkitseviä koko otoksessa.) Toissijaiset päätetapahtumat ”kaikki kuolemat tai hengenvaaralliset tapahtumat yhteensä”, ”kuolema mistä tahansa syystä” ja ”sairaalahoito mistä tahansa syystä” eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko tutkitussa potilasjoukossa.

#### Pediatriset potilaat

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

Kaksoissokkoutetussa, 8 viikon pituisessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävän annosaerosolin (50/25 mikrog, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta pelkkään flutikasonipropionaattiin (50 mikrog, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) verrattuna japanilaisilla pediatrisilla (ikä 6 kk – 4 v) potilailla, joilla oli infantiili astma. Salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävällä annosaerosolilla (50/25 mikrog, 1 tai 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) toteutetun pitkäaikaishoidon turvallisuutta arvioitiin 16 viikon pituisessa, avoimessa jatkohoitovaiheessa. Tutkimuksen suoritti loppuun 91 % satunnaistetuista, salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää saaneista potilaista (136/150) ja 88 % satunnaistetuista, pelkkää

flutikasonipropionaattia saaneista potilaista (132/150). Tutkimuksessa ei saavutettu ensisijaista tehon päätetapahtumaa, joka oli astmaoireiden kokonaispistemäärän keskimuutos lähtötilanteesta (kaksoissokkoutettu vaihe). Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän tilastollisesti merkitsevää paremmuutta flutikasonipropionaattiin verrattuna ei osoitettu (95 % lv [-2,47; 0,54],  $p = 0,206$ ). Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän ja pelkän salmeterolin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja (8 viikon kaksoissokkoutettu vaihe), eikä salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmän käytössä tunnistettu uusia turvallisuussignaleja 16 viikon avoimen jatkovaiheen aikana. Kuolemantapauksia ei esiintynyt. Astman diagnosoiminen luotettavasti 4-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla on hankalaa, minkä takia varmoja tietoja on vaikea saada. Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 4-vuotiailla lapsilla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kun salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin yhdessä inhaloituna, kummankin komponentin farmakokineetiikka oli samanlainen kuin annettaessa lääkkeitä erikseen. Tästä syystä kummankin lääkkeen farmakokineetiikkaa on tarkasteltu erikseen.

### Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Plasman lääkepitoisuudella ei sen vuoksi ole merkitystä hoitovaikutuksen ennakkoinnissa. Salmeterolin farmakokineetiikasta 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. Astmapotilaiden 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 (1150 ml/min) ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa (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.

Lisääntyneestä keuhkoihin tulevasta lääkeaineen määrästä käytettäessä Airflusal Sprayhaleria joko Volumatic-tilajatkkeen tai Aerochamber Plus -tilajatkkeen kanssa on vain vähän tutkimustietoa. Kerta-annoksen



farmakokineettisen tutkimuksen (Study PRC/CRD/13/11, tilajatkheet pestiin pesuaineliuksella ja annettiin kuivua ennen käyttöä) tulokset ovat kuitenkin osoittaneet, että systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonipropionaatille voi kohota kaksinkertaiseksi kun Airflusal Sprayhaler -inhalaatiosumute otetaan Volumatic-tilajatkheen avulla verrattuna käyttöön Aerochamber Plus -tilajatkheen kanssa (ks. kohta 4.4).

Tutkimustietoihin perustuen voidaan päätellä, että systeeminen altistus voi kohota noin kolminkertaiseksi käytettäessä Aerochamber Plus -tilajatketta tai 4-7-kertaiseksi käytettäessä Volumatic-tilajatketta verrattuna tilanteeseen, jossa tilajatketta ei käytetä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät suurten annosten farmakologiaan 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 sikiötöksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluuun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia.

Useita eläinlajeja altistettiin päivittäin kahden vuoden ajan sumutepitoisuuksille, jotka ylittivät selvästi potilaiden todennäköisesti saamat suihkeannokset. Näissä kokeissa CFC:tä sisältämättömällä ponneaineella norfluraanilla ei todettu olevan toksisia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ponneaine: Norfluraani (HFA 134a).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Käytettävä 3 kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys on paineistettua nestettä.

Ei saa altistaa yli 50 °C lämpötiloille.

Säilytystä ei saa puhkaista, rikkoa tai polttaa edes tyhjänä.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Kuten muidenkin painepakkauksen pakattujen inhalaatiovalmisteiden myös tämän lääkkeen teho saattaa

heikentyä, kun säiliö on kylmä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Inhalaattoriin kuuluu annosventtiilillä varustettu alumiinisäiliö ja muovinen (polypropyleeni) annostelija, jossa on annoslaskin ja pölysuojus. Inhalaattori on silikageelitynyllä varustetussa suojaussissa, joka on pakattu pahvirasiaan.

Jokaisessa säiliössä on 120 mitattua annosta.

### Pakkauskoot:

1, 2, 3, 4, 5, 6 tai 10 inhalaattoria, joissa 120 annosta kussakin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

25 mikrog/125 mikrog/annos: 34010

25 mikrog/250 mikrog/annos: 34011

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.06.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.12.2018