

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio  
Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annos inhalaatiosumutetta sisältää:  
25 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksi-nafoaattina) ja 125 tai 250 mikrogrammaa  
flutikasonipropionaattia (venttiilistä). Tämä vastaa 21:tä mikrogrammaa salmeterolia ja 110:tä tai  
220:tä mikrogrammaa flutikasonipropionaattia annostelijasta (annostelijasta vapautunut annos).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio.

Säiliössä oleva suspensio on valkoista ja homogeenista.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Salmeterol/Fluticason Orion -valmistetta käytetään astman säännölliseen hoitoon silloin kun lääkitys  
yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on  
tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja  
”tarvittaessa” inhaloitavalla lyhytvaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla.

tai

- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa samanaikaisesti käytetyillä inhaloitavilla  
kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Salmeterol/Fluticason Orion on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Potilaalle on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Salmeterol/Fluticason  
Orion -inhalaatiosumutetta on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas on oireeton.

Lääkärin tulee säännöllisesti uudelleenarvioida potilaan tilaa, jotta potilaan saama Salmeterol/Fluticason  
Orion -inhalaatiosumutteen vahvuus pysyy optimaalisena, ja sitä muutetaan vain lääkärin ohjeen mukaan.

**Annos sovitaan pienimmäksi annokseksi, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus kahdesti vuorokaudessa annettuna riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi kokeilla pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia tarvitsevat potilaat voivat vaihtoehtoisesti ottaa salmeteroli/flutikasonipropionaattia kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Jos kerran vuorokaudessa annostusta käytetään potilaalle, jolla on ollut oireita öisin, annos on otettava illalla, ja jos potilaan oireet ovat aiemmin ilmenneet pääasiassa päiväaikaan, on lääke otettava aamulla.

Potilaalle tulee antaa Salmeterol/Fluticason Orion -inhalaatiosumutteesta sitä vahvuutta, jonka flutikasonipropionaattiannos sopii potilaan sairauden vaikeusasteeseen.

Lääkettä määrävän lääkärin on hyvä tietää, että muihin inhaloitaviin steroideihin verrattuna flutikasonipropionaatti on astman hoidossa yhtä tehokas noin puolta pienemmällä vuorokausiannoksella mikrogrammoina. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta hoito-ohjelmasta poikkeavaa annostusta, hänelle tulee määrätä sopiva annos beeta-agonistia ja/tai kortikosteroidia.

#### Suosittelut annokset

##### Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

- 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.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattuna ylläpito-hoidon aloitukseen pelkällä inhaloitavalla flutikasonipropionaatilla silloin kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä ei täyty. Inhaloitava kortikosteroidi on yleensä edelleen ensilinjan hoito useimmille potilaille. Salmeterol/Fluticason Orion -valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitoon.

Potilaalle, jolla on tai jolla todennäköisesti voi olla vaikeuksia koordinoida sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen kanssa, suositellaan tilajatkkeen käyttöä Salmeterol/Fluticason Orion -inhalaatiosumutteen kanssa.

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

Potilasta on neuvottava käyttämään ja hoitamaan inhalaattoria ja tilajatketta oikein, ja potilaan tekniikka on tarkastettava inhaloitavan lääkevalmisteen optimaalisen keuhkoihin pääsyn varmistamiseksi. Potilaan tulee käyttää koko ajan samantyyppistä tilajatketta, sillä vaihtaminen tilajatkkeesta toiseen voi aiheuttaa muutoksia keuhkoihin menevän lääkkeen määrässä (ks. kohta 4.4).

Annos on aina sovittava uudestaan pienimmäksi tehokkaaksi annokseksi, kun tilajatkke otetaan käyttöön tai vaihdetaan.

#### Erityispotilasryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Salmeteroli/flutikasonipropionaatin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

#### Käyttöohje

Potilaalle on neuvottava inhalaattorin oikea käyttötapa (ks. pakkausseloste).

Inhaloidessaan potilaan pitää mieluiten joko istua tai seistä. Inhalaattori on pidettävä käytön aikana pystysuorassa asennossa.

### Inhalaattorin testaus

Ennen kuin inhalaattoria käytetään ensimmäisen kerran, potilaan tulee irrottaa suukappaleen suojuksen puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta, ravistaa inhalaattoria kunnolla, pitää siitä kiinni sormilla ja peukalolla niin, että peukalo tukee inhalaattoria pohjasta, suukappaleen alapuolelta, ja vapauttaa neljä annosta ilmaan laitteen oikean toiminnan varmistamiseksi. Inhalaattoria on ravistettava aina juuri ennen kuin sumuteannos vapautetaan. Jos inhalaattori on ollut käyttämättömänä viikon tai kauemmin, on suukappaleen suojuksen irrotettava, potilaan tulee ravistaa inhalaattoria kunnolla ja vapauttaa kaksi annosta ilmaan.

### Antotapa

1. Potilaan tulee poistaa suukappaleen suojuksen puristamalla sitä kevyesti molemmilta sivuilta.
2. Potilaan tulee tarkistaa, että inhalaattorin sisä- tai ulkopuolella tai suukappaleessa ei ole irrallisia kappaleita.
3. Potilaan tulee ravistaa inhalaattoria kunnolla. Näin varmistetaan, että mahdolliset irtokappaleet poistuvat ja että inhalaattorin sisältö sekoittuu tasaiseksi.
4. Potilaan on pidettävä inhalaattoria pystysuorassa peukalon ja muiden sormien välissä siten, että peukalo tukee inhalaattoria pohjasta, suukappaleen alapuolelta.
5. Potilaan tulee hengittää ulos niin pitkään kuin tuntuu mukavalta. Sen jälkeen suukappale viedään suuhun hampaiden väliin ja huulet suljetaan kunnolla sen ympärille. Potilasta on neuvottava olemaan purematta suukappaletta.
6. Heti kun potilas aloittaa sisäänhengityksen suun kautta, potilaan tulee painaa inhalaattorin yläosaa napakasti alaspäin, jolloin salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annos vapautuu, jatkaen samalla tasaista, syvää sisäänhengitystä.
7. Hengitystä pidättäen potilaan tulee ottaa inhalaattori pois suusta ja nostaa sormi inhalaattorin päältä. Potilaan on pidättävä hengitystä edelleen niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
8. Toisen inhalaation ottamiseksi potilaan on pidettävä inhalaattori pystyssä ja odotettava noin puoli minuuttia ennen vaiheiden 3–7 toistamista.
9. Potilaan tulee asettaa suukappaleen suojuksen heti paikalleen oikeassa asennossa painamalla se napakasti kiinni niin, että se naksauttaa paikalleen. Suojuksen paikoilleen naksauttaminen ei vaadi suurta voimaa.

### **TÄRKEÄÄ**

Potilaan ei tule kiirehtyä vaiheiden 5, 6 ja 7 kohdalla. On tärkeää, että potilas alkaa hengittää sisään mahdollisimman hitaasti juuri ennen inhalaattorin käyttöä. Potilaan pitäisi muutamalla ensimmäisellä kerralla harjoitella inhalaatiotekniikkaa peilin edessä. Jos inhalaattorin yläosasta tai suupielistä näyttää tulevan "sumua", potilaan tulee aloittaa uudelleen kohdasta 3.

Potilaan tulee huuhdella suu vedellä ja sylkeä vesi pois ja/tai harjata hampaat jokaisen lääkeannoksen jälkeen suun ja nielun kandidiaasin sekä äänen käheytyymisen riskin minimoimiseksi.

Potilaan on valmistauduttava hankkimaan uusi inhalaattori, kun annoslaskimessa on lukema ”40” ja sen väri muuttuu vihreästä punaiseksi. Inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun annoslaskimen lukema on ”0”, sillä laitteessa olevasta määrästä ei välttämättä saada täyttä annosta. Annoslaskimen numeroita ei pidä yrittää muuttaa eikä laskinta pidä irrottaa inhalaattorista. Annoslaskimen on kiinteä osa inhalaattoria, eikä sen lukemaa voi asettaa uudelleen.

## Puhdistaminen

Inhalaattori pitää puhdistaa vähintään kerran viikossa.

1. Irrota suukappaleen suojus.
2. Älä irrota annossäiliötä muovikuoresta.
3. Pyyhi suukappaleen sisä- ja ulkopuoli ja muovikuori kuivalla kangas- tai paperiliinalla.
4. Aseta suukappaleen suojus takaisin paikalleen oikeassa asennossa. Tämä ei vaadi suurta voimaa vaan suojuksen pitäisi naksahda paikoilleen.

**METALLISÄILIÖTÄ EI SAA PANNA VETEEN**

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Salmeteroli/flutikasonipropionaattia ei tule käyttää nopeaa ja lyhytvaikutteista bronkodilataatiota edellyttävien akuuttien astmaoireiden hoitoon. Potilasta on neuvottava pitämään aina mukanaan lääkevalmiste, jota hän käyttää akuutin astma-kohtauksen lievitykseen.

Potilaalle ei pidä aloittaa salmeteroli/flutikasonipropionaatti-lääkitystä, silloin kun hänellä on astman pahenemisvaihe tai selvästi vaikeutuva tai äkillisesti vaikeutuva astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoidon aikana. Potilasta on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kohtauslääkkeiden (lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien) käyttötarpeen lisääntyminen tai heikentynyt vaste niihin viittaa astman hallinnan heikkenemiseen ja lääkärin täytyy arvioida potilaan tila.

Astman hallinnan äkillinen ja etenevä huononeminen on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, ja lääkärin on arvioitava potilaan tila kiireellisesti. Kortikosteroidiannoksen suurentamista on harkittava.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Pienintä tehokasta salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annosta tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Hoitoa salmeteroli/flutikasonipropionaatilla ei pidä lopettaa äkillisesti astman pahenemisriskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa.

Kuten aina kortikosteroideja sisältävässä inhalaatiolääkityksessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa salmeteroli/flutikasonipropionaattia potilaalle, jolla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi tai sienestä, viruksesta tai muusta syystä johtuva hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää, sekä suuria hoitoannoksia käytettäessä seerumin kaliumpitoisuuden vähäistä ohimenevää pienenemistä. Salmeteroli/flutikasonipropionaattia tulee antaa varoen potilaalle, jolla on vaikeita sydän- ja

verisuonihäiriöitä, rytmihäiriöitä, diabetes mellitus, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta seerumin pieneen kaliumpitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa (ks. kohta 4.8). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä tätä lääkevalmistetta potilaalle, jolla on anamneesissa diabetes mellitus.

Kuten muussakin inhalaatiohoidossa, annostuksen jälkeen voi ilmetä paradoksaalista bronkospasmia ja siihen liittyvää välitöntä hengityksen vinkunan lisääntymistä ja hengenahdistusta. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilataattorilla ja on hoidettava välittömästi. Salmeteroli/flutikasonipropionaatin käyttö on välittömästi lopetettava ja tilannearvion mukaan tarvittaessa aloitettava muu vaihtoehtoinen hoito.

Kaikki inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Tällaisten vaikutusten ilmaantuminen on huomattavasti vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunuaisten loma, luiden mineraalitiheyden väheneminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin erilaiset psyykkiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressio (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevasta alakohdasta ”Pediatriiset potilaat” tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemivaikutuksista lapsilla ja nuorilla).

**Siksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitavasta kortikosteroidista käyte tään pienintä annosta, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

Pitkäaikainen hoito inhaloitavan kortikosteroidin suurilla annoksilla voi johtaa lisämunuaisten lamaan ja akuuttiin lisämunuaisten kriisiin. Lisämunuaisten lamaa ja akuuttia lisämunuaisten kriisiä on kuvattu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa myös silloin, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut vähintään 500 mutta alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaisten kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurginen toimenpide, infektio tai annostuksen nopea pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä, ja niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painonmenetyks, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnantason heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristuskohtaukset. Systeemisen kortikosteroidisuojaan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkojen kautta. Koska tilajatkkeen käyttö inhalaattorin kanssa voi lisätä keuhkoihin tulevan lääkkeen määrää, on huomattava, että tämä saattaa mahdollisesti lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä. Kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen perusteella systeeminen altistus salmeterolille ja flutikasonipropionaatille voi jopa kaksinkertaistua, silloin kun salmeteroli- ja flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumute, suspensio otetaan Volumatic-tilajatkkeen avulla verrattuna käyttöön Aerochamber Plus -tilajatkkeen kanssa.

Inhalaitavan flutikasonipropionaattihoidon hyötyjen pitäisi minimoida tarve käyttää steroideja suun kautta, mutta suun kautta otettavasta steroidihoidosta siirtyvällä potilaalla lisämunuaisten heikentyneen toiminnan riski saattaa säilyä huomattavan pitkään. Siksi tällaista potilasta hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Myös potilas, joka on aikaisemmin tarvinnut suuria kortikosteroidiannoksia hätätilanteissa, voi olla vaarassa. Potilaalle todennäköisesti stressiä aiheuttavissa hätätilanteissa ja elektiivisissä tilanteissa on aina pidettävä mielessä mahdollisuus, etteivät potilaan lisämunuaiset vielääkään toimi kunnolla ja harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikea lisämunuaisten vajaatoiminta voi vaatia erikoislääkärin konsultaatiota 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 systeemisten kortikosteroidihaittojen riski. Systeemisten haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

Ratkaisevaa kliinistä näyttöä keuhkokuumeriskin suuruusluokan eroista inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden eri lääkeaineryhmissä ei ole.

Lääkärin on seurattava keuhkohtaumatautipotilaan tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä tällaisen infektion kliininen taudinkuva on osittain sama kuin keuhkohtaumataudin pahenemisoireissa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakointi, korkea ikä, pieni painoindeksi (BMI) ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Suuren kliinisen tutkimuksen (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART) tulokset viittasivat siihen, että lumelääkkeeseen verrattuna salmeteroli suurensi afroamerikkalaisten potilaiden vakavien hengitykseen liittyvien tapahtumien tai kuoleman riskiä (ks. kohta 5.1). Ei tiedetä, johtuiko tämä farmakogeneettisistä vai muista tekijöistä. Syntyperältään mustaihoisia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita pitää sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat salmeteroli/flutikasonipropionaatin käytön aikana.

Systeemisesti annettavan ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkittävästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QT<sub>c</sub>-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) ilmaantuvuutta. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin salmeterolihoiton systeemisten haittavaikutusten riskin mahdollinen suureneminen (ks. kohta 4.5).

### Pediatriset potilaat

Alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti  $\geq 1\ 000$  mikrogrammaa vuorokaudessa), voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmentyä varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunuaisten lama, akuutti lisämunuaisten kriisi, nuorten kasvun hidastuminen, sekä harvemmin erilaiset psyykkiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressio. Nuorelle on harkittava lähetettä lasten hengityssairauksien erikoislääkärille.

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavan nuoren pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan.

Inhaloitavasta kortikosteroidista tulee käyttää pienintä annosta, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.

### 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.

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

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä ei-selektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulee välttää hoidettaessa potilaita, joilla on astma, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä. Beeta<sub>2</sub>-agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astma-kohtauksen aikana, koska ksantiinjohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikainen käyttö voi voimistaa tätä vaikutusta.

Muiden beeta-adrenergisiä aineita sisältävien lääkevalmisteiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla mahdollisesti additiivinen vaikutus.

##### Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhalaationa otetun annoksen jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja sytokromi P450 3A4:n kautta välittyvästä suuresta systeemisestä puhdistumasta suolessa ja maksassa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveillä henkilöillä tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin intranasaalista flutikasonipropionaattia, ritonaviiri (hyvin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa suurensi plasman flutikasonipropionaattipitoisuuden monisatakertaiseksi sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suhteen ei ole tietoa tästä yhteisvaikutuksesta, mutta flutikasonipropionaattipitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan huomattavasti. Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, mukaan lukien kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittojen suurentunut riski, jolloin potilasta on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittojen varalta.

Pienessä terveillä tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi flutikasonipropionaattialtistusta yhden inhalaation jälkeen 150 %. Tämän seurauksena plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten itrakonatsolin) ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten erytromysiinin) yhteiskäytön odotetaan myös lisäävän systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Varovaisuutta suositellaan, ja tällaisten lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä on vältettävä, jos mahdollista.

##### Salmeteroli

###### *Voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhalaationa) kanssa 15 terveelle tutkittavalle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C<sub>max</sub> ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa salmeterolihoiton muiden systeemivaikutusten (esim. QT<sub>c</sub>-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) ilmaantuvuuden lisääntymiseen verrattuna pelkän salmeterolin tai ketokonatsolin käyttöön (ks. kohta 4.4). Verenpaineessa, sydämen lyöntitiheydessä, veren glukoosi- ja kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa eikä lisännyt salmeterolin kumuloitumista toistuvassa annossa.

Ketokonatsolin samanaikaista antoa tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin salmeterolihoiton systeemisten haittavaikutusten mahdollisesti suurentunut riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samankaltainen yhteisvaikutusriski.

#### *Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen anto salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhalaationa) kanssa 15 terveelle tutkittavalle 6 vuorokauden ajan suurensi salmeterolialtistusta hieman, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi (1,4-kertainen  $C_{max}$  ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen antoon erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) salmeteroli/flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta beeta-2-adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin antoa raskaana oleville naisille tulee harkita vain, jos äidille odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia tulee käyttää pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, jolla astma pysyy riittävästi hallinnassa.

### Imetys

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

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

Rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoa ihmisistä. Eläinkokeissa salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

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

Salmeteroli/flutikasonipropionaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Koska salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumute, suspensio sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, on odotettavissa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia kuin käytettäessä kumpaakin lääkeainetta yksin. Näiden kahden lääkeaineen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.



Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet 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 esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustietoihin. Ilmaantuvuutta lumelääkeryhmässä ei ole otettu huomioon.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla) Keuhkoputkitulehdus Ruokatorven kandidiaasi	Yleinen Yleinen <sup>1,3</sup>  Yleinen <sup>1,3</sup> Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti: Ihon yliherkkyysoireet Hengitysoireet (hengenahdistus) Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus) Hengitysoireet (bronkospasmi) Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen  Harvinainen Harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä ja Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunaisten lama, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen <sup>4</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Hyperglykemia	Yleinen <sup>3</sup> Melko harvinainen <sup>4</sup>
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus Unihäiriöt Käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla) Masennus, aggressio (pääasiallisesti lapsilla)	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen  Tuntematon
Hermosto	Päänsärky Vapina	Hyvin yleinen <sup>1</sup> Melko harvinainen
Silmät	Kaihi Glaukooma Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Melko harvinainen Harvinainen <sup>4</sup>
Sydän	Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen  Harvinainen

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti Kurkun ärsytys Äänen käheys/dysfonia Sinuiitti Paradoksaalinen bronkospasmi	Hyvin yleinen <sup>2,5</sup> Yleinen Yleinen Yleinen <sup>1,3</sup> Harvinainen <sup>4</sup>
Iho ja ihonalainen kudος	Kontuusiot	Yleinen <sup>1,3</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelu Tapaturmaiset murtumat Nivelsärky Lihassärky	Yleinen Yleinen <sup>1,3</sup> Yleinen Yleinen

1. Raportoitu yleisesti lumelääkkeellä
2. Raportoitu hyvin yleisesti lumelääkkeellä
3. Raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden aikana
4. Ks. kohta 4.4

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Tämän yhdistelmälääkkeen flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa joillekin potilaille äänen käheyttä ja suun ja nielun kandidiaasia (sammasta) ja joissakin harvinaisemmissa tapauksissa ruokatorven kandidiaasia. Sekä käheyden että suun ja nielun kandidiaasin ilmaantuvuutta voi yrittää vähentää huuhtomalla suu vedellä ja/tai harjaamalla hampaat tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen. Oireista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla sienilääkkeillä keskeyttämättä salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoitoa.

#### Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunaisten lama sekä nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Nuoret saattavat myös kokea ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käyttäytymismuutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuutta ja ärtyneisyyttä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Seuraavassa on kuitenkin tietoa kummankin yksittäisen lääkeaineen yliannostuksesta.

### *Salmeteroli*

Salmeterolin yliannostuksen oireet ja löydökset ovat heitehuimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Suositeltavia antidootteja ovat kardioselektiiviset beetasalpaajat, joita tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on aikaisemmin ollut bronkospasmi. Jos hoito salmeteroli/flutikasonipropionaatilla joudutaan keskeyttämään lääkevalmisteen beeta-agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä, ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Korvaavan kaliumin antamista on harkittava.

### *Flutikasonipropionaatti*

#### Akuutti yliannostus

Akuutti suositeltuja suurempien flutikasonipropionaattiannosten inhalointi saattaa lamauttaa lisämunuaisten toiminnan tilapäisesti. Hätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaisten toiminta palautuu normaalksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

#### Krooninen yliannostus

Lisämunuaisten toimintaa tulee seurata, ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeellista. Hoitoa tulee jatkaa inhaloitavan kortikosteroidin suositusannoksella lisämunuaisten toiminnan vakauduttua. Ks. kohta 4.4: lisämunuaisten laman riski.

Lisämunuaisten toiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen. Flutikasonipropionaatin sekä akuuteissa että kroonisissa yliannostustapauksissa salmeteroli/flutikasonipropionaatti-hoitoa tulee jatkaa sopivalla annostuksella, jolla oireet pysyvät hallinnassa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhd.valmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalatiosumute, suspensio sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutustavat ovat erilaiset.

Kummankin lääkeaineen vaikutusmekanismit on kuvattu seuraavassa.

### *Salmeteroli*

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) beeta<sub>2</sub>-adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exo-site).

Salmeteroli laajentaa keuhkoputkia vähintään 12 tunnin ajaksi, eli kauemmin kuin tavanomaiset lyhytvaikutteiset beeta<sub>2</sub>-agonistit 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

### Salmeteroli/flutikasonipropionaatilla suoritettut kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), johon osallistui 3 416 jatkuvaa astmaa sairastanutta aikuista ja nuorta, verrattiin salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa. Annosta suurennettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin *\*\*täysin hallintaan* tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla astma saatiin hallintaan useammin kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla potilailla ja että astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

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

Yhteenveto tutkimustuloksista:

	Salmeteroli/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin <i>*hyvään hallintaan</i> (well controlled, WC) ja <i>**täysin hallintaan</i> (totally controlled, TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta				
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia ( $\leq 500$ mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia ( $> 500$ – $1\ 000$ mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto	71 %	41 %	59 %	28 %

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

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

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella salmeteroli- ja flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumutetta 50/100 mikrogrammaa/annos kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita aloitushoidoksi potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma ja joiden astman saamista nopeasti hallintaan pidetään välttämättömänä (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistuneilla  $\geq 18$ -vuotiailla 318 potilaalla oli jatkuva astma, arvioitiin turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa kaksi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli/flutikasonipropionaatti-vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan lisäsi hieman beeta-agonisteihin liittyviä haittatapahtumia (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, sydämentykytyks; 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %], lihaskouristukset 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %]), ja inhaloitaviin kortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti vuorokaudessa. Tämä pieni lisäys beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan salmeteroli/flutikasonipropionaatti-annoksen kaksinkertaistamista aikuispotilaalle, joka tarvitsee lyhytaikaista (enintään 14 vuorokauden) lisähoitoa inhaloitavalla kortikosteroidilla.

*Salmeterolilla tehty kliininen monikeskustutkimus astman hoidossa (The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART)*

SMART oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 28 viikkoa kestänyt, USA:ssa rinnakkaisryhmille tehty monikeskustutkimus, jossa 13 176 potilasta satunnaistettiin saamaan salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) ja 13 179 potilasta lumelääkettä tavanomaisen astmalääkityksensä lisäksi. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka käyttivät astmalääkitystä (mutta eivät pitkävaikutteisia beeta-agonisteja). Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö tutkimukseen ottohetkellä kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hengitykseen liittyneiden kuolemien ja hengitykseen liittyneiden henkeä uhanneiden tapahtumien kokonaismäärä.

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 % n tasolla.)

SMART-tutkimuksen tärkeimmät tulokset inhaloitavan steroidin käytön mukaan lähtötilanteessa: toissijaiset päätetapahtumat

	Toissijaisten päätetapahtumien määrä/potilaiden määrä	Suhteellinen riski (95 % n luottamusväli)

	salmeteroli	lumelääke	luottamusvälit)
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 liittyneiden kuolemien tai henkeä uhanneiden tapahtumien kokonaismäärä			
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 lumelääkeryhmässä ei ollut yhtään ko. tapahtumia. Vahvennetuilla numeroilla ilmaistu riski on tilastollisesti merkitsevä 95 % n tasolla. Yllä olevassa taulukossa esitetyt toissijaisten päätetapahtumien erot olivat tilastollisesti merkitseviä koko tutkitussa potilasjoukossa.) Erot toissijaisissa päätetapahtumissa ”kaikkien kuolemien ja henkeä uhanneiden tapahtumien kokonaismäärä”, ”kaikki kuolemat” ja ”sairaalahoido mistä tahansa syystä” eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko tutkitussa potilasjoukossa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kun salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin yhdessä inhalaationa, kummankin komponentin farmakokineetiikka oli samankaltainen kuin mitä on havaittu annettaessa näitä lääkeaineita erikseen. Sen vuoksi kummankin lääkkeen farmakokineetiikkaa voidaan tarkastella erikseen.

### Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa; siksi plasman lääkepitoisuus ei ole osoitus hoitovaikutuksista. Salmeterolin farmakokineetikasta on lisäksi vain vähän tietoa, koska salmeterolin pitoisuus plasmassa on hoitoannosten inhalaation jälkeen niin pieni (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän), että sitä on teknisesti vaikea määrittää.

### Flutikasonipropionaatti

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin kerta-annoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % nimellisannoksesta käytetyn inhalaattorin mukaan. Astmapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloitavalle flutikasonipropionaatille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhalaatioannoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi oraalinen

hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhalaatioannoksen suurenmisen myötä.

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

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa erikseen annettujen salmeterolin ja flutikasonipropionaatin ainoat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ihmisen kannalta olivat liian voimakkaiden farmakologisten vaikutusten seuraukset.

Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on ilmennyt alkio- ja sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia lääkeaineita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia.

Useita eläinlajeja altistettiin päivittäin kahden vuoden ajan hyvin suurille sumutepitoisuuksille, jotka ylittivät selvästi potilaiden todennäköisesti saamat annokset. Näissä kokeissa CFC:tä sisältämättömällä ponneaine norfluraanilla ei todettu olevan toksista vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ponneaine: Norfluraani (HFA 134a).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Laita suukappaleen suojuksen napakasti paikalleen ja napsauta se kiinni. Säilytys on paineistettua nestettä.

Säilytä alle 25 °C:ssa. Älä altista yli 50 °C:n lämpötiloille. Säiliötä ei pidä ilmeisen tyhjänäkään puhkaista, rikkoa tai polttaa.

Useimpien painepakkauksessa olevien inhaloitavien lääkevalmisteiden tavoin myös tämän lääkevalmisteen hoitoteho saattaa heikentyä silloin, kun säiliö on kylmä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiosumute, suspensio on alumiinisäiliössä, jossa on tarkoitukseen sopiva annosventtiili ja muovinen annostelija, jossa on annoslaskin ja pölysuojus. Valmiste on pussissa, jossa on piidioksidigeeliä.

Jokaisessa inhalaattorissa on 120 mitattua annosta.

Pakkauskoko: 1 x 120 mitattua annosta/inhalaattori.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio: 31688

Salmeterol/Fluticason Orion 25 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio: 31689

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.2.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.6.2018