

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Airflusal Forspiro 50 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu
Airflusal Forspiro 50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu:

Yksi mitattu Airflusal Forspiro -annos sisältää:

50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Yksi inhaloitu annos sisältää:

45 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 233 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti: 12,20 mg mitattua annosta kohden.

50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu:

Yksi mitattu Airflusal Forspiro -annos sisältää:

50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Yksi inhaloitu annos sisältää:

45 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 465 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti: 11,95 mg mitattua annosta kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Valkoinen, homogeeninen jauhe.

Annosteltu jauhe, joka on pakattu läpipainopakkaukseen, otetaan violetilla, muovisella kuivajauheen annostelijalla.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Airflusal Forspiro on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja 'tarvittaessa' inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla
- tai
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan sekä inhaloitavilla kortikosteroideilla että pitkävaikutteisilla β_2 -agonisteilla.

Keuhkohtaumatauti

Airflusal Forspiro on tarkoitettu sellaisten keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavien ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsivien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV₁ on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataatiokoea) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa:

Airflusal Forspiro on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

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

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa Airflusal Forspiro -annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä.

Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.

Vaihtoehtoisesti pitkävaikutteista β_2 -agonistia tarvitsevilla potilailla Airflusal Forspiro -annokset voidaan ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Potilaille tulee antaa Airflusal Forspiro -valmisteen vahvuutta, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, tulee hänelle määrätä sopiva annos β -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Annostus

Suosittelava annostus:

Astma

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat:

Yksi inhalaatio (250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia ja 50 mikrogrammaa salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

tai

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

Lyhyttä hoitokokeilua salmeteroli/flutikasonipropionaatti -valmisteella voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille tai nuorille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmavirtauksen pientenymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä). Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on yksi inhalaatio 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia ja 50

mikrogrammaa salmeterolia (annettuna erikseen tai kiinteänä yhdistelmänä) 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 verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty aloitushoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Airflusal Forspiro -valmistetta ei ole tarkoitettu lievän astman aloitushoitoon.

Vahvuus 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia ja 50 mikrogrammaa salmeterolia ei sovi käytettäväksi aikuisille ja lapsille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmä-lääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Jos annostusta ei voida toteuttaa Airflusal Forspiro -valmistella, saatavana on lääkevalmisteita, joissa on toisenlainen salmeterolin ja flutikasonin vahvuus.

Keuhkoahdistauti

Aikuiset:

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

Erityisryhmät:

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

Pediatriiset potilaat:

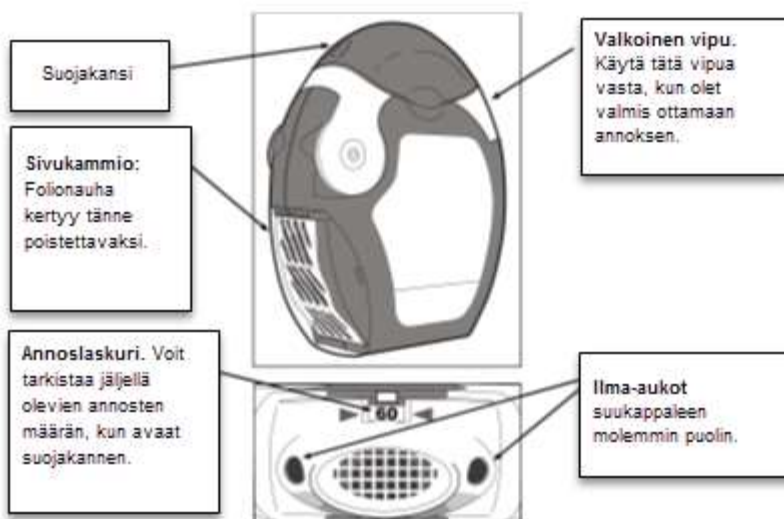
Airflusal Forspiro -valmistetta ei saa käyttää lapsille.

Käyttöohjeet:

Potilaille on esitettävä Airflusal Forspiro -annostelijan käyttötapa ja oikea käyttötapa on varmistettava säännöllisesti.

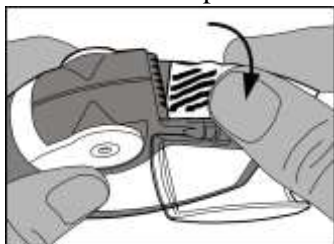
Annostelija sisältää 60 folionauhaan pakattua jauhemuotoista lääkeannosta. Annostelijassa on annoslaskuri, joka ilmaisee jäljellä olevien annosten määrän laskemalla arvosta 60 nolaa. Kun annoksia on jäljellä 10 tai vähemmän, numerot näkyvät punaisella taustalla.

Annostelijaa ei voi täyttää uudelleen. Kun se on tyhjä, se on hävitettävä, ja käyttöön on otettava uusi annostelija.



Ennen annostelijan käyttöä

- Sivussa olevan läpinäkyvän kammion kansi on avattava.
- Folionauha on poistettava sivukammion reunan sahalaitaista pintaa vasten alla esitetyllä tavalla. Folionauhaa **ei saa vetää tai nykäistä irti.**

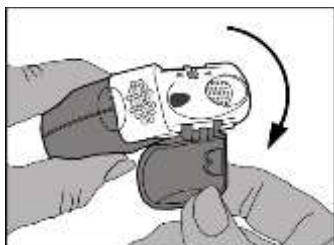


- Sen jälkeen sivukammion kansi on suljettava ja käytetty folionauha hävitettävä.
Tärkeää: Sivukammioon kertyy annostelijan käytön aikana käytettyä folionauhaa. Folionauhan osat, joissa on **mustia viivoja, eivät sisällä lääkettä.** Folionauhan numeroidut osat tulevat myöhemmin näkyviin sivukammioon. **Sivukammiossa ei koskaan saa olla enemmän kuin 2 osaa folionauhaa,** koska muuten annostelija saattaa tukkiutua. Folionauha on revittävä varovasti pois yllä esitetyllä tavalla ja hävitettävä turvallisesti.

Annostelijan käyttö

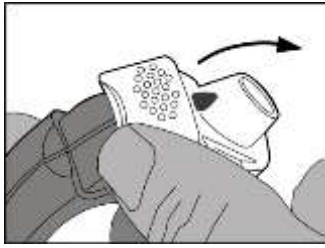
Annostelijaa on pidettävä kädessä kuvissa esitetyllä tavalla.

1. Avaaminen

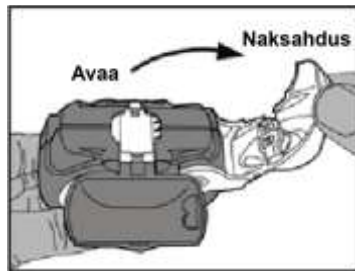


- **Suojakansi on avattava alaspäin,** jolloin suukappale tulee näkyviin.
- Jäljellä olevien annosten määrä on tarkistettava annoslaskurista.

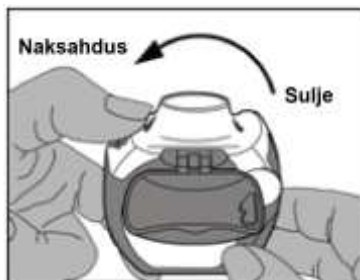
2. Annoksen valmistelu



- **Valkoisen vivun** reuna on **nostettava ylös**. Sivukammion pitäisi olla kiinni.
Huomaa: Valkoista vipua on käytettävä vasta silloin, kun potilas on valmis ottamaan lääkeannoksen. Jos potilas leikkii valkoisella vivulla, annoksia joutuu hukkaan.



- **Avaa:** Valkoinen vipu on avattava ääriasentoonsa, kunnes se napsahtaa. Uusi annos siirtyy tällöin paikalleen. Päällä näkyy numero.



- **Sulje:** Valkoinen vipu on sen jälkeen suljettava kokonaan niin, että se napsahtaa takaisin lähtöasentoonsa. Annostelija on valmis käytettäväksi välittömästi.

3. Annoksen inhalointi

- Potilaan on hengitettävä ulos (ilman, että annostelijan suukappale on suussa) niin pitkään kuin voi ennen suukappaleen asettamista suuhun. **Annostelijaan ei saa koskaan hengittää**, koska se voi vaikuttaa annokseen.
- Annostelijaa on pidettävä vaakatasossa siten, että **suojakansi osoittaa alaspäin**.
- Huulet on painettava tiiviisti suukappaleen ympärille.
- Potilaan on sisäänhengitettävä tasaisesti ja syvästi annostelijan kautta, ei nenän kautta.



- Annostelija on otettava pois suusta, ja **hengitystä on pidätettävä 5–10 sekuntia** tai niin pitkään kuin se tuntuu mukavalta.
- Sen jälkeen potilaan on hengitettävä ulos hitaasti, **ei kuitenkaan annostelijaan**.

- Suukappaleen suojakansi on suljettava.
- Suu on huuhdeltava vedellä, joka syljetään pois. Tämä voi auttaa estämään suun sieni-infektioita ja äänen käheyttä.

Puhdistus

- Suukappaleen ulkopuoli on pyyhittävä tarvittaessa puhtaalla, kuivalla liinalla.
- Annostelijaa ei saa purkaa puhdistamista varten tai minkään muun syyn vuoksi!
- Annostelijan osia ei saa puhdistaa vedellä tai kosteilla pyyhkeillä, koska kosteus voi vaikuttaa annokseen!
- Suukappaleeseen tai mihinkään muuhun osaan ei saa koskaan laittaa neulaa tai muuta terävää esinettä, koska se saattaa vahingoittaa annostelijaa!

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Airflusal Forspiro -valmistetta ei saa käyttää nopeaa ja lyhytvaikutteista bronkodilataatiota edellyttävien akuuttien astmaoireiden lievitykseen. Sen vuoksi potilaita on neuvottava pitämään kohtauslääkitys aina käytettävissä akuuttien astmaoireiden lievitystä varten.

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

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

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

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

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

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

Astmapotilaiden Airflusal Forspiro -hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti astman pahenemisen riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa. Keuhkohtaumapotilailla hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireellinen dekompenzaatio ja lopettaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa.

Kuten kaikkien kortikosteroideja sisältävien inhaloitavien lääkkeiden ollessa kyseessä, erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa Airflusal Forspiro -valmistetta potilaille, joilla on aktiivinen tai

piilevä keuhkotuberkuloosi, tai sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito tulisi aloittaa tarvittaessa nopeasti.

Airflusal Forspiro voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriötä kuten supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Airflusal Forspiro -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriötä tai epäsäännöllinen lyöntitiheys, sekä potilaille, joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä flutikasonipropionaattia 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 Forspiro -valmisteen käyttö on välittömästi lopetettava ja tilanearvion mukaan mahdollisesti aloitettava muu hoito.

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa.

Airflusal Forspiro sisältää laktoosia enintään 12,2 mg/annos. Tämä määrä ei tavallisesti aiheuta ongelmia henkilöille, joilla on laktoosi-intoleranssi.

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

Pitkäaikainen hoito suurilla 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 ja nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla anoreksia, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä on harkittava stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Inhaloitu flutikasonipropionaatti vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta oraaliseen steroidihoidosta siirrettyillä potilailla saattaa heikentyneen lisämunuaiskuoren toimintareservin riski säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata säännöllisesti. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat myös olla vaaravyöhykkeessä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä

hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Vaikeissa lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Systeemisten haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, mukaan lukien kobisistaattia sisältäviä tuotteita (ks. kohta 4.5).

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

Suuren kliinisen tutkimuksen (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) tiedot osoittivat, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien haittapahtumien 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 Forspiro -valmistetta.

Systeemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti Airflusal Forspiro -valmisteen 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).

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.

Pediatriiset potilaat

Lapset ja alle 16-vuotiaat nuoret, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti $\geq 1\ 000$ mikrogrammaa vuorokaudessa), voivat olla erityisen riskialttiita. Systeemisiä vaikutuksia voi ilmaantua varsinkin silloin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia voivat olla Cushingin tauti, Cushingin tautia muistuttavat oireet, lisämunuaiskuoren toiminnan estyminen, akuutti lisämunuaiskuoren kriisi, pituuskasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, ja harvemmin monenlaiset psyykkiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen

ylivilkkaus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus. Lapselle tai nuorelle tulisi harkita lähetettä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

β_2 -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten β -salpaajien käyttöä tulisi välttää, ellei siihen ole pakottavia syitä. β_2 -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikean akuutin astmakohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinijohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

Muiden β -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 merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasaalisella 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. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusriski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itrakonatsolia ja kobisistaattia sisältävien tuotteiden ja kohtalaisen voimakkaan CYP3A:n estäjän, kuten erytromysiinin yhteiskäytön oletetaan lisäävän systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten vaaraa. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

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

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

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

Kohtalaisen voimakkaat 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

Käytettävissä oleva kohtalainen määrä tietoa raskaana olevista naisista (300–1 000 raskautta) ei osoita salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla olevan sikiötoksisuutta tai toksisia vaikutuksia vastasyntyneisiin. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Airflusal Forspiro -valmisteen antamista raskaana oleville naisille on harkittava vain, jos äidille odotettavasti koitua hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

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

Imetys

Ei 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 imettävälle vastasyntyneille/pienille lapsille ei voida sulkea pois. Päätös siitä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Airflusal Forspiro -hoito, on tehtävä sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Airflusal Forspirolla ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Airflusal Forspiro 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 (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleinen ^{1,3,5}
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen ^{1,3}
	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, lisämunaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen ⁴
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Yleinen ³
	Hyperglykemia	Melko harvinainen ⁴
Psykkiset 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 ¹
	Vapina	Melko harvinainen
Silmät	Kaihi	Melko harvinainen
	Glaukooma	Harvinainen ⁴
	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 ^{2,3}
	Kurkun ärsytys	Yleinen
	Äänen käheys / dysfonia	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen ^{1,3}
	Paradoksaalinen bronkospasmi	Harvinainen ⁴
Iho ja ihonalainen kudος	Ruhjevammat	Yleinen ^{1,5}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristelu	Yleinen
	Tapaturmaiset murtumat	Yleinen ^{1,3}
	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
- 5 Ks. kohta 5.1

Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

β_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 Forspiron 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 Forspiro -valmisteen käytön jälkeen. Oireellista kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä salmeteroli/flutikasonihoitoa keskeyttämättä.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän oireita muistuttavat 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 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55 FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Airflusal Forspiro -valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinistä 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 Forspiro -hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen β -agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä siksi seerumin kaliumpitoisuutta tulisi seurata. Korvaavan kaliumin antamista tulisi harkita.

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

Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi seurata ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla 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

ylliannostustapauksissa Airflusal Forspiro -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:

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

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen, pitkävaikutteinen (12 tuntia) β -2-adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin eksopuoleen.

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävästä keuhkoputkien laajenemisesta, mikä on olennaisesti pitempi kuin perinteisillä lyhytvaikutteisilla β -2-agonisteilla suositusannoksina.

Flutikasonipropionaatti:

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suositusannokset saavat keuhkoissa aikaan anti-inflammatorisen glukokortikoidivaikutuksen, jolloin astman oireet ja pahenemisvaiheet lievittyvät vähemmällä haittavaikutuksella 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:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmeteroli/F P		FP	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen β -agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (\leq 500 mikrog beklometasonidipr opionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia (500–1 000 mikrog beklometasonidipr opionaattia tai vastaavaa/päivä)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto	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 β -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 β -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 β -agonisteihin liittyvien haittatapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan Airflusal Forspiro -annoksen kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen suurentamista.

SAM101667 tutkimuksessa, johon osallistui 158 oireellista astmaa sairastavaa 6-16 vuotiasta lasta, yhdistelmä salmeteroli/flutikasonipropionaatti oli yhtä tehokas kuin kaksinkertainen flutikasonipropionaattiannos mitä tulee oireiden hallintaan ja keuhkofunktioon. Tutkimusta ei suunniteltu tehon tutkimiseen pahanemisvaiheiden aikana.

Kliiniset keuhkohtaumatautitutkimukset

TORCH oli COPD-potilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa selvitettiin salmeteroli/FP:n 50/500 mikrog kahdesti vuorokaudessa, salmeterolin 50 mikrog kahdesti vuorokaudessa, FP:n 500 mikrog kahdesti vuorokaudessa tai lumelääkkeen vaikutusta kaikista syistä aiheutuviin kuolemiin. COPD-potilaat, joilla alkutilanteen FEV₁ ennen bronkodilataatiokoetta oli < 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutetulle lääkitykselle. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista COPD-lääkitystä paitsi inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkiä systeemisiä kortikosteroidikuureja. Kaikkien potilaiden eloonjääntitila vuoden 3 kohdalla arvioitiin riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla vertailussa salmeteroli/FP vs. lumelääke.

	Lumelääke N = 1524	Salmeteroli 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeteroli/FP 50/500 N = 1533
Kaikista syistä aiheutuneet kuolemat vuoden 3 kohdalla				
Kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. lumelääke (luottamusvälit) p-arvo	–	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Riskisuhde salmeteroli/FP 50/500 vs. komponentit (luottamusvälit) p-arvo	–	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	–
¹ P-arvo ei merkitsevä, tarkistettuna kahdessa väliallyysissä tupakointistatuksen mukaan (log-rank-analyysi)				

Salmeterolia/FP:tä saaneiden potilaiden elossaolossa nähtiin positiivinen suuntaus verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuksen kolmen vuoden aikana. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$).

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

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

Terveyteen liittyvä elämänlaatu mitattuna St George's Respiratory Questionnaire (SRGQ) -kyselyn avulla parani kaikilla vaikuttavaa ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeteroli/flutikasonilla -3,1 yksikköä lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n LV: -4,1 – -2,1; $p < 0,001$). Salmeteroliin verrattuna se oli -2,2 yksikköä ($p < 0,001$) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna -1,2 yksikköä ($p = 0,017$). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkitseväenä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittavaikutuksena kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % lumelääkeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % FP-ryhmässä ja 19,6 % salmeteroli/FP-ryhmässä (salmeteroli/FP:n riskisuhde verrattuna lumelääkkeeseen: 1,64, 95 %:n LV: 1,33–2,01; $p < 0,001$). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijassa keuhkokuumeesta johtuvien kuolemien määrä oli 7 lume-, 9 salmeteroli-, 13 FP- ja 8 salmeteroli/FP-ryhmässä. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (5,1 % lume-, 5,1 % salmeteroli-, 5,4 FP- ja 6,3 % salmeteroli/FP-ryhmässä); riskisuhde salmeteroli/FP vs. lumelääke oli 1,22, 95 %:n LV: 0,87–1,72, $p = 0,248$.

Lumekontrolloiduissa yli 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että salmeteroli/FP:n 50/500 mikrogrammaa/annos säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta ja oireita lievittävän lääkityksen käyttöä.

Tutkimukset SCO40043 ja SCO100250 olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmiä käyttäviä toistotutkimuksia potilaille, joilla oli COPD ja joiden FEV₁ oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut COPD:n pahenemisvaiheita. Tutkimuksissa verrattiin salmeteroli/FP:n 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa (tätä annosta ei ole hyväksytty Euroopan Unionissa COPD:n hoitoon) ja pelkän salmeterolin 50 mikrog kahdesti vuorokaudessa tehoa keskivaikeiden/vaikeiden COPD:n pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoidoksi suun kautta otettua kortikosteroidia ja/tai antibiootteja tai johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat salmeteroli/FP:tä 50/250 mikrog jotta COPD:n lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutetulle lääkeshoidolle 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 salmeteroli/FP-ryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman COPD-lääkityksensä käytön lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita lukuun ottamatta. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (β -2-agonistien ja antikolinergien), ipratropiumi/salbutamoliyhdistelmävalmisteiden, oraalisten β -2-agonistien ja teofylliinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitojakson aikana. Suun kautta otetut kortikosteroidit ja antibiootit käytettynä erityisten hoito-

ohjeiden mukaan sallittiin COPD:n pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon. Koko tutkimusten ajan potilaat käyttivät salbutamolia tarpeen mukaan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että salmeteroli/FP 50/250-hoidolla oli merkitsevästi vähemmän keskivaikeita/vaikeita COPD:n pahenemisvaiheita vuodessa kuin salmeterolihoidolla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n LV: 0,58–0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 ja 1,59 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 %:n LV: 0,58–0,83, $p < 0,001$). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vaikeaan pahenemisvaiheeseen, oraalista kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV₁-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat salmeteroli/FP 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa hoidolla merkitsevästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Lääkitysten hättävaikeusprofiilit olivat samanlaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia hättävaikeuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeteroli/FP 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä verrattuna salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaasta (7 %) salmeteroli/FP 50/250 mikrog ryhmässä ja 25 potilaasta (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeteroli/FP 50/250 mikrog ryhmässä raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmeneminen näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus, jota on raportoitu, kun käytössä on ollut salmeteroli/FP 50/500 mikrog kahdesti vuorokaudessa TORCH-tutkimuksessa.

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 β -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 luottamusvälit)
	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)
Afroamerikkalaiset potilaat	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54, 10,90)

(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 haittatapahtumat yhteensä			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60, 2,58)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10, 5,22)
Astmaan 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. haittatapahtumia. 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.

5.2 Farmakokineetiikka

Kummannkin lääkkeen farmakokineetiikkaa on tarkasteltu erikseen.

Salmeteroli:

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

Flutikasonipropionaatti:

Imeytyminen:

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % inhalaattorista riippuen. Astma- tai keuhkohtaumapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja suuren ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi niellyn flutikasonin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Jakautuminen:

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 %.

Biotransformaatio:

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

Eliminaatio:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeteroliksiinafoaattia 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. Salmeteroliksiinafoaatilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Muovinen kuivajauheannostelija, jossa on 60 jauheseosannosta OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukseen pakattuna.

Pakkaus koot:

1, 2, 3, 4, 5, 6 tai 10 annostelijaa, joista kukin sisältää 60 annosta

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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 NUMERO(T)

50 mikrog/250 mikrog: 32083

50 mikrog/500 mikrog: 32084

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.05.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03-01-2018