

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe annostelevassa jauheinhalaattorissa (Easyhaler).
Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Salflumix Easyhaler on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

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

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salflumix Easyhaler on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon sellaisille keuhkohtaumatautia sairastaville ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsiville potilaille, joiden FEV₁ on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataatiokoetta) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Jos yhdistelmälääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, voidaan seuraavaksi harkita pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Kun potilaat tarvitsevat pitkävaikutteista β_2 -agonistia, voidaan Salflumix Easyhaler-inhalaatiot ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Potilaille tulee antaa Salflumix Easyhaler-valmistetta, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta annostuksesta poikkeavaa annostusta, hänelle pitää määrätä sopiva annos β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelava annostus:

Astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret:

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

tai

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

Lyhyttä hoitokokeilua salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävällä valmisteella voidaan harkita käytettäväksi astman aloitushoitona aikuisille tai nuorille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmavirtauksen pienentyminen) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu aloitusannos on yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa (vahvuus, joka on saatavilla muilla salmeterolia ja flutikasonipropionaattia sisältävillä kiinteäannoksilla yhdistelmävalmisteilla). Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito pitää arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi

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

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

Pediatriset potilaat

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

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Aikuiset:

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

Erityisryhmät:

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

Antotapa

Inhalaationa.

Ohjeet Salfumix Easyhalerin oikeaan käyttöön:

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

Huom. On tärkeää neuvoa potilaalle seuraavat asiat:

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin vaikeutuminen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

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

Hyperglykemia

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

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

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

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

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloituilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaiskuoren lamaan ja akuuttiin lisämunuaiskuoren kriisiin. Hyvin harvinaisina tapauksina on esiintynyt lisämunuaiskuoren lamaa ja akuuttia lisämunuaiskuoren kriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio ja nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla anoreksia, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

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

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

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

Näköhäiriö

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

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

Yhteisvaikutukset potentiaalisten CYP3A4 estäjien kanssa

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

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti yli 1 000 mikrogrammaa vuorokaudessa) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmaantua varsinkin, kun suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, akuutti Addisonin kriisi ja lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle tulisi harkita lähetettä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Flutikasonipropionaatti

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

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

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

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QTc-ajan

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

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

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

Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa kuuden vuorokauden ajan sai 15 terveelle vapaaehtoiselle aikaan pientä, mutta tilastollisesti ei merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytettävissä oleva suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista (yli 1 000 raskautta) ei osoita epämuodostumia aiheuttavaa tai sikiöön tai vastasyntyneisiin liittyvää toksisuutta salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

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

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

Imetys

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

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kohde-elin	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (COPD-potilailla)	Yleinen ^{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 oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen ⁴
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Yleinen ³
	Hyperglykemia	Melko harvinainen ⁴
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)	Harvinainen
	Masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	Tuntematon

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

- 1 Raportoitu yleisesti plasebolla hoidetussa ryhmässä
2 Raportoitu plasebolla hoidetussa ryhmässä hyvin yleisesti
3 Raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa
4 Ks. kohta 4.4
5 Ks. kohta 5.1

Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksia

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämen tykyttelyä ja päänsärkyä, on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

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

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

Pediatriset potilaat

Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapset saattavat myös kokea ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käytöksen muutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

Salmeteroli

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) β_2 -adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan (exosite).

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävä, pidemmän keuhkoputkien laajenemisen, kuin tavanomaisten, lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien suositusannokset.

Flutikasonipropionaatti

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset astmatutkimukset

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

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

Yhteenveto tutkimustuloksista:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmeteroli/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %

Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroideja (≤ 500 mikrogrammaa beklometasoni-dipropionaattia tai vastaavaa/päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroideja (> 500-1 000 mikrogrammaa beklometasoni-dipropionaattia 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 beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisistä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia

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

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

Kliiniset keuhkoastmatutkimukset

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

	Plasebo N = 1 524	Salmeteroli 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeteroli/FP 50/500
--	-----------------------------	------------------------------------	----------------------------	--

				N = 1 533
Kaikista syistä aiheutuneet kuolemat vuoden 3 päätyttyä				
Kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. plasebo (luottamusväli) p-arvo	--	0,879 (0,73–1,06) 0,180	1,060 (0,89–1,27) 0,525	0,825 (0,68–1,00) 0,052 ¹
Riskisuhde salmeteroli/FP 50/500 vs. komponentit (luottamusväli) p-arvo	--	0,932 (0,77–1,13) 0,481	0,774 (0,64–0,93) 0,007	--

1. P-arvo ei merkitsevä, tarkistettuna kahdessa välianalyysissä tupakointistatuksen mukaan (log rank analyysi)

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

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

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

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

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

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

Tutkimukset SCO40043 ja SCO100250 olivat satunnaistettuja, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmä-, 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 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (tätä annosta ei ole hyväksytty Euroopan Unionissa COPD:n hoitoon), ja pelkän salmeterolin 50 mikrogramman 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/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa, jotta COPD:n lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutetulle lääkeshoidolle 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmään 50/250 mikrogrammaa (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman COPD-lääkityksensä käytön, paitsi lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita. Hengittävien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (β_2 -agonistien ja antikolinergien), ipratropiumi/salbutamolihydistelmävalmisteiden, oraalisten β_2 -agonistien ja teofylliiniinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Suun kautta otetut kortikosteroidit ja antibiootit käytettynä erityisten hoito-ohjeiden mukaan, sallittiin COPD:n pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon. Koko tutkimusten ajan potilaat käyttivät salbutamolial 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 % CI: 0,58 – 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1.10 ja 1.59 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0.70, 95 % CI: 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 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa hoidolla merkitsevästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Lääkitysten haittavaikutusprofiilit olivat samanlaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeteroli/FP 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä verrattuna salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaasta (7 %) salmeteroli/FP 50/250 mikrogramman ryhmässä ja 25 potilaasta (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeteroli/FP 50/250 mikrogrammaa ryhmässä raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmeneminen näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus, jota on raportoitu, kun käytössä on ollut salmeteroli/FP 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa TORCH-tutkimuksessa.

Astma

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial SMART)

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial SMART) oli 28 viikkoa kestänyt USA:ssa tehty tutkimus, jossa arvioitiin salmeterolin turvallisuutta tavanomaisen astmalääkityksen lisänä lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimukseen osallistui aikuisia ja nuoria potilaita. Vaikka päätapahtumassa, joka oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien lukumäärän yhdistelmä, ei ollut merkitseviä eroja, tutkimus osoitti astmaan liittyvien kuolemien lisääntyneen merkitsevästi salmeterolia saaneilla potilailla (13 176:n salmeterolilääkitystä saaneen potilaan ryhmässä oli 13 kuolemantapausta, kun taas 13 179:n lumelääkettä saaneen potilaan ryhmässä kuolemantapausta oli 3). Tutkimusta ei oltu suunniteltu

arvioimaan inhaloitujen kortikosteroidien samanaikaisen käytön vaikutusta, ja vain 47 % koehenkilöistä ilmoitti lähtötilanteessa käyttävänsä inhaloitavaa kortikosteroidia.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin turvallisuus ja teho pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna astman hoidossa

Salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja pelkän flutikasonipropionaatin turvallisuuden ja tehon vertaamista varten tehtiin kaksi 26 viikkoa kestävää monikeskustutkimusta. Toiseen osallistui aikuisia ja nuoria tutkittavia (AUSTRI-tutkimus) ja toiseen 4–11 vuoden ikäisiä lapsipotilaita (VESTRI-tutkimus). Molempiin tutkimuksiin osallistuvilla tutkittavilla oli keskivaikea tai vaikea jatkuva astma ja astmaan liittyvä sairaalahoitajakso tai astman pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata pitkävaikutteista beeta-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) ja pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia (flutikasonipropionaatti) käyttävien potilaiden hoidon aikaisia vakavia astmaan liittyviä tapahtumia (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio ja kuolema) non-inferiority-asetelmassa. Näiden tutkimusten toissijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida, oliko hoito pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmällä (salmeteroli/flutikasonipropionaatti) parempi kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasonipropionaatti) vaikeiden astman pahenemisvaiheiden kannalta (vaikeaksi astman pahenemisvaiheeksi määritettiin tilanne, jossa astman vaikeutuminen edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä vähintään 3 päivän ajan tai potilaan sairaalahoitoa tai päivystyskäyntiä johtuen astmasta, jonka hoito edellytti systeemisten kortikosteroidien käyttöä).

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. Molemmista tutkimuksista saavutettiin tavoite (non-inferiority) turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman osalta (ks. alla oleva taulukko).

Vakavat astmaan liittyvät tapahtumat 26 viikon AUSTRI- ja VESTRI-tutkimuksissa

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-flutikasonipropionaatti (n = 5 834)	Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 5 845)	Salmeteroli-flutikasonipropionaatti (n = 3 107)	Pelkkä flutikasonipropionaatti (n = 3 101)
Yhdistetty päätetapahtuma (astmaan liittyvä sairaalahoito, endotrakeaalinen intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeteroli-flutikasonipropionaatin /flutikasonipropionaatin riskisuhde (95 % CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Endotrakeaalinen intubaatio	0	2	0	0

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

^b Jos tulokseksi saatu arvio suhteellisen riskin 95 %:n luottamusvälin ylemmälle rajalle oli alle 2,675, hoitoa ei todettu huonommaksi (non-inferiority).

Toissijaisen tehon päätetapahtuman osalta salmeteroli-flutikasonipropionaatin ensimmäiseen astman pahenemisvaiheeseen kuuluvan ajan lyheneminen suhteessa flutikasonipropionaattiin havaittiin molemmissa tutkimuksissa. Kuitenkin vain AUSTRI-tutkimuksessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä:

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

Pediatriset potilaat

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

Flutikasonipropionaattia sisältävät lääkkeet astman hoidossa raskauden aikana

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskiä ryhmässä, joka oli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunut pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille ja/tai inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle verrattuna muihin inhaloitaviin kortikosteroideihin, jotka eivät sisältäneet flutikasonipropionaattia. Tässä tutkimuksessa ei käytetty lumelääkevertailua.

Astmakohortissa, jossa oli mukana 5 362 ensimmäisellä raskauskolmanneksella inhaloitavalle kortikosteroidille altistunutta raskautta, todettiin 131 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa. 1 612 tapauksista (30 %) altistui flutikasonipropionaatille tai salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle, ja näistä 42 tapauksessa todettiin merkittävä synnynnäinen epämuodostuma. Korjattu kerroinsuhde yhteen vuoteen mennessä diagnosoidulle merkittävälle synnynnäiselle epämuodostumalle oli keskivaikkea astmaa sairastavilla naisilla 1,1 (95 % luottamusväli: 0,5-2,3) ja huomattavaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla naisilla 1,2 (95 % luottamusväli: 0,7-2,0), kun flutikasonipropionaatille altistuneita verrattiin muille inhaloitaville kortikosteroideille (ei sisältänyt flutikasonipropionaattia) altistuneisiin. Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden, ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä. Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien absoluuttinen riski kaikissa astman vaikeusasteissa vaihteli välillä 2,0–2,9 sataa flutikasonipropionaatille altistunutta raskautta kohti, mikä on verrattavissa yleislääketieteen tutkimustietokannan (General Practice Research Database) tutkimustuloksiin, jotka oli saatu 15 840 raskaudesta, joissa ei käytetty astmahoitoja (2,8 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

5.2 Farmakokineetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokineetiikkaa voidaan käsitellä erikseen.

Salmeteroli

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

Flutikasonipropionaatti

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

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

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

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Lisääntymistutkimuksissa eläimille glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia. Salmeteroliksi-nafoaatti tai flutikasonipropionaatti eivät kumpikaan osoittaneet potentiaalia geneettiseen toksisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkaukset:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mikrog/250 mikrog: 35164

50 mikrog/500 mikrog: 35165

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.2.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salfumix Easyhaler 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver
Salfumix Easyhaler 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Salfumix Easyhaler 50 mikrogram/250 mikrogram: Varje avgiven dos (dosen som kommer ur munstycket) innehåller salmeterolxinafoat motsvarande 48 mikrogram salmeterol och 238 mikrogram flutikasonpropionat.

Detta motsvarar en avdelad dos med salmeterolxinafoat motsvarande 50 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat.

Salfumix Easyhaler 50 mikrogram/500 mikrogram: Varje avgiven dos (dosen som kommer ur munstycket) innehåller salmeterolxinafoat motsvarande 48 mikrogram salmeterol och 476 mikrogram flutikasonpropionat.

Detta motsvarar en avdelad dos med salmeterolxinafoat motsvarande 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt: Varje avgiven dos innehåller 17 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver i en dosinhalator (Easyhaler).
Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Salfumix Easyhaler är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinering med inhalerad kortverkande β_2 -agonist
- eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Salflumix Easyhaler är indicerad för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett FEV₁ < 60 % av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att Salflumix Easyhaler skall användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten skall regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan.

Doseringen skall endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.** För doser som inte kan uppnås med Salflumix Easyhaler (t.ex. 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat) finns andra produkter innehållande fasta kombinationer av dessa två aktiva ingredienser tillgängliga.

När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalerad kortikosteroid. Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β 2-agonist titreras till Salflumix Easyhaler givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Salflumix Easyhaler skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av β 2-agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen

eller

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Salmeterol/flutikasonpropionat kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos på 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. För denna dos finns andra produkter innehållande fasta kombinationer av dessa två aktiva ingredienser tillgängliga. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Salfumix Easyhaler är inte avsett som initial behandling vid mild astma.

Salmeterol/flutikasonpropionat i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Pediatrik population

Salfumix Easyhaler ska inte användas av barn under 12 år.

KOL

Vuxna:

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Speciella patientgrupper:

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga tillgänglig data om behandling med Salfumix Easyhaler hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Inhalation.

Instruktioner för korrekt användning av Salfumix Easyhaler

Inhalatorn är inandningsdriven, vilket innebär att när patienten inhalerar genom munstycket, följer substansen med den inandade luften ned till luftvägarna.

Observera: Det är viktigt att instruera patienten:

- att noggrant läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som är packad tillsammans med varje Salfumix Easyhaler
- att hålla inhalatorn upprätt mellan tumme och pekfinger
- att skaka inhalatorn kraftigt upp och ned tre till fem gånger innan aktivering
- att aktivera (klicka på) inhalatorn innan inhalation
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna
- att hålla andan i minst 5 sekunder efter inhalation
- Att aldrig andas ut genom munstycket eftersom detta kommer att leda till en minskning av den levererade dosen. Om detta skulle hända ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- Att aldrig aktivera enheten mer än en gång utan att inhalera pulvret. Om detta skulle hända ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att alltid sätta tillbaka dammskyddet (och, om det används, stänga fodralet) efter användning för att förhindra oavsiktlig aktivering av inhalatorn (vilket kan resultera i antingen överdosering eller underdosering av patienten vid efterföljande användning)
- att skölja ur munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter varje underhållsdoseringstillfälle för att minimera risken för svampinfektion i munhåla och svalg
- att vatten aldrig ska användas för rengöring eftersom pulvret är känsligt för fukt
- att ersätta Salfumix Easyhaler när räkneverket når noll även om pulver fortfarande kan observeras i inhalatorn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot hjälpämnet som anges i avsnitt 6.1 (laktos, som innehåller små mängder av mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighet

Försämrad sjukdom

Salfumix Easyhaler är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare skall användas. Patienten skall instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Salfumix Easyhaler ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

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

Ökat behov av användning symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad kontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Salfumix Easyhaler. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen skall användas (se avsnitt 4.2).

För KOL-patienter med exacerbationer, är behandling med systemiska kortikosteroider vanligtvis indicerat, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Salfumix Easyhaler.

Behandling med Salfumix Easyhaler skall inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Som med övriga inhalerade kortikosteroider skall Salfumix Easyhaler ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

Kardiovaskulära effekter

I sällsynta fall kan Salfumix Easyhaler orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Salfumix Easyhaler ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

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

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Salfumix Easyhaler skall då omedelbart sättas ut. Patienten skall bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

De farmakologiska biverkningarna av β_2 -agonist behandling som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrisk population nedan för information om de systemiska effekterna av inhalerade kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.**

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1 000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av perorala kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarkfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning skall därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller

sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier. Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsindex (BMI) och allvarlig KOL.

Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt OTC-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Barn och ungdomar < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen $\geq 1\ 000$ mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman.**

Hjälpämnen

Salfumix Easyhaler innehåller upp till 17,1 mg/dos laktos som hjälpämne. Denna mängd orsakar normalt inte problem hos laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkproteiner, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

β adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β blockerare skall undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -agonist behandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra β adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4- hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A- hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen med 150 % efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra CYP3A-hämmare, inklusive itraconazol, läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potentia CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t ex: itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon allvarlig biverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till salmeterol eller flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β 2-adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor skall endast behandlas med Salfumix Easyhaler, då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat eftersträvas samtidigt som risken med ett försämrat astmatillstånd måste beaktas.

Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos digivande råttor.

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Salfumix Easyhaler efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data på människa. Djurstudier har emellertid inte visat några effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Salfumix Easyhaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Salfumix Easyhaler innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förväntas som finns rapporterade för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar.

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Vanliga ^{1,3,5}
	Bronkit	Vanliga ^{1,3}

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Andningssymtom (dyspné) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner inkl anafylaktisk chock	Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Förhöjda blodglukosnivåer	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter Beteendestörningar inkl psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt Glaukom Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Mindre vanliga Sällsynta ⁴ Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Förmaksflimmer, Kärlekskramp	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga ^{2, 3} Vanliga Vanliga Vanliga ^{1, 3} Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1, 3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Frakturer Artralgi Myalgi	Vanliga Vanliga ^{1,3} Vanliga Vanliga

1. rapporteras också frekvent i placebogrupperna
2. rapporteras också mycket frekvent i placebogruppen
3. rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie
4. Se avsnitt 4.4
5. Se avsnitt 5.1

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av β_2 -agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Salfumix Easyhaler ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

Hos vissa patienter, på grund av flutikasonpropionatkomponenten, kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och sällsynt i esofagus förekomma. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att läkemedlet använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Salfumix Easyhaler.

Pediatrik population

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och förändringar i beteendet, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med Salfumix Easyhaler saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Salfumix Easyhaler måste avbrytas på grund av överdosering av β -agonistkomponenten, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör serumkaliumnivåerna övervakas. Kaliumbehandling bör övervägas.

Akut överdosering: Doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation: Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Salfumix Easyhaler fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Salfumix Easyhaler innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

Salmeterol

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β_2 -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β 2-agonister.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symtom och astmaexacerbationer utan de biverkningar som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol/flutikasonpropionat (FP) mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (FP) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills ***total kontroll* åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes.

GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/FP uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

**Välkontrollerad astma* uppnåddes snabbare med salmeterol/FP än med enbart inhalerad kortikosteroid.

Behandlingstiden för 50 % av deltagarna att uppnå en första *välkontrollerad* vecka var 16 dagar för salmeterol/FP jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I subgruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en *välkontrollerad* vecka 16 dagar för salmeterol/FP jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

Antal patienter (i procent) som uppnådde *Väl-kontrollerad (WC) och **Total-kontrollerad (TC) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lågdos ICS (\leq 500 mikrogram BDP eller liknande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medeldos ICS ($>$ 500-1 000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande beta-2-agonister), BDP (beklometasondipropionat)

**Väl-kontrollerad astma*; \leq 2 dagar med symptom score över 1 (symptom score 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen), eller tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under \leq 2 dagar och \leq 4 tillfällen/vecka, eller lungfunktion \geq 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

***Fullt-kontrollerad astma*: inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion \geq 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/FP 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symtomkontroll av astman.

I en dubbelblind randomiserad parallellgrupstudie, med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av salmeterol/FP i alla styrkor, i upp till 14 dagar, ger en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]; muskelkramp 6 [3 %] mot 1 [< 1 %], och en liknande incidens av inhalede kortikosteroidrelaterade biverkningar (t ex candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger om dagen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av salmeterol/FP-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalede kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

Kliniska studier vid KOL

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

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1 533
Alla dödsfall efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard Ratio vs Placebo (KI) p-värde	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Hazard Ratio Salmeterol/FP 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor
KI = konfidensintervall

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med salmeterol/FP jämfört mot placebo under treårsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån $p \leq 0,05$.

Antal patienter som dog inom tre år på grund av KOL-relaterade orsaker var 6,0 % för placebo, 6,1 % för salmeterol, 6,9 % för FP och 4,7 % för salmeterol/FP.

Antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med salmeterol/FP-behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (i medeltal för salmeterol/FP-gruppen 0,85 jämfört mot 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 för placebo). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19 % till 31 %; $p < 0,001$) jämfört mot placebo, 12 % jämfört mot salmeterol (95 % KI: 5 % till 19 %, $p = 0,002$) och 9 % jämfört mot FP (95 % KI: 1 % till 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol och FP reducerade signifikant antalet exacerbationer jämfört mot placebo med 15 % (95 % KI: 7 % till 22; $p < 0,001$) respektive 18 % (95 % KI: 11 % till 24 %; $p < 0,001$).

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) förbättrades av alla aktiva behandlingsregimer jämfört mot placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren var för salmeterol/FP jämfört mot placebo -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 till -2,1; $p < 0,001$), jämfört mot salmeterol -2,2 enheter ($p < 0,001$) och jämfört mot FP -1,2 enheter ($p = 0,017$). En minskning med 4 enheter anses som kliniskt relevant.

Under 3-årsperioden uppskattades sannolikheten att pneumoni skulle rapporteras som biverkning till 12,3 % för placebo, 13,3 % för salmeterol, 18,3 % för FP och 19,6 % för salmeterol/FP (Hazard ratio för salmeterol/FP mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 till 2,01, $p < 0,001$). Ingen ökning av antal dödsfall sågs som relaterades till pneumoni; antal dödsfall under behandlingstiden som pneumoni bedömdes vara primärsaken var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för salmeterol/FP. Det fanns ingen signifikant skillnad i frakturförekomst (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP och 6,3 % salmeterol/FP; Hazard ratio för salmeterol/FP mot placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 till 1,72, $p = 0,248$).

Placebo-kontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/FP 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfäddhet samt minskar vidbehovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier i vilka effekten av salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen med avseende på årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV1 50 % mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en run-in period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/FP 50/250 för att standardisera KOL-terapin och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT $n = 776$) eller salmeterol (totalt ITT $n = 778$). Innan run-in, avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidig inhalerade långverkande bronkdilaterare (β 2-agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala β 2-agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med salmeterol/FP 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 och 1,53 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$). SCO100250: 1,10 och 1,59 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och fördosering på morgonen FEV1)

gynnade signifikant salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända bieffekter (candidiasis och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumoni-relaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade incidensen av rapporterade pneumonier med salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som incidensen som rapporterades efter behandling med salmeterol/FP 50/500 mikrogram två gånger dagligen i TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

var en 28-veckors amerikansk studie som utvärderade säkerheten för salmeterol jämfört med placebo som tillägg till vanlig behandling hos vuxna och ungdomar. Trots att det inte fanns några signifikanta skillnader i primär effektvariabel av kombinerat antal andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikant ökning av astma-relaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte designad för att bedöma effekterna av samtidig inhalation av kortikosteroider, och endast 47 % av patienterna rapporterade att de använde inhalerade kortikosteroider vid baslinjen.

Säkerhet och effekt av salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid astma

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien), och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhalerad kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

Totalt randomiserades och behandlades 11 679 deltagare i AUSTRI-studien och 6 208 deltagare i VESTRI-studien. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority i båda studierna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Sammanfattning	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)				
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

^a Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

^b Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,675 förelåg non-inferiority.

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrik population

Salflumix Easyhaler rekommenderas inte till barn under 12 år. Säkerheten och effekten av Salflumix Easyhaler hos barn har inte fastställts.

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationell kohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och salmeterol-

flutikasonpropionat jämfört med inhalede kortikosteroider utan innehåll av flutikasonpropionat. Ingen placebokomparator användes i studien.

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhalede kortikosteroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) hade exponerats för flutikasonpropionat eller salmeterol-flutikasonpropionat och hos dessa konstaterades 42 allvarliga medfödda missbildningar. Justerad oddskvot för allvarliga medfödda missbildningar som diagnostiserades under år 1 var 1,1 (95 % KI: 0,5-2,3) för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhalede flutikasonpropionat med måttlig astma och 1,2 (95 % KI: 0,7-2,0) för kvinnor med betydande till svår astma. Ingen skillnad i risken för allvarlig medfödd missbildning kunde identifieras efter exponering under första trimestern för enbart flutikasonpropionat jämfört med salmeterol-flutikasonpropionat. Den absoluta risken för allvarlig medfödd missbildning för samtliga svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0 och 2,9 per 100 flutikasonpropionat-exponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultaten från en studie av 15 840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i databasen General Practice Research (2,8 allvarliga medfödda missbildnings-händelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig.

Salmeterol

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

Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5- 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast till en låg systemexponering. Den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (cirka 1 150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar.

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av cytokrom P450 enzymet CYP3A4 till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter. Större delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrat läkemedel.

Pediatrisk population

Salflumix Easyhaler rekommenderas inte till barn under 12 år. Säkerheten och effekten av Salflumix Easyhaler hos barn har inte fastställts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterol och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier i djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterol. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 2 år.

Efter öppnande av foliepåse: 1 månad (för styrkan 50/250), 2 månader (för styrkan 50/500). Förvaras vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter öppnande av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdospulverinhalator består av sju plastdelar och en fjäder i rostfritt stål. Plastmaterialen i inhalatorn är: polybutylentereftalat, polyeten med låg densitet, polykarbonat, styren-butadien, polypropen. Inhalatorn är förseglad i en laminatpåse och packad med eller utan ett fodral (polypropen och termoplastisk elastomer) i en kartong.

Förpackningar:

1, 2 eller 3 inhalatorer med 60 doser, med eller utan ett fodral.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/250 mikrogram/dos: 35164

50 mikrogram/500 mikrogram/dos: 35165

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.5.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.2.2020