

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Salflumix Easyhaler 50 mikrogrammi/250 mikrogrammi annuses, inhalatsioonipulber
Salflumix Easyhaler 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi annuses, inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Salflumix Easyhaler 50 mikrogrammi/250 mikrogrammi:

iga manustatav annus (huulikust vabanev annus) sisaldab salmeteroolksinafoaati, mis vastab 48 mikrogrammile salmeteroolile ja 238 mikrogrammile flutikasoonpropionaadile.

Mõõdetud annusele vastab salmeteroolksinafoaat, mis vastab 50 mikrogrammile salmeteroolile ja 250 mikrogrammile flutikasoonpropionaadile.

Salflumix Easyhaler 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi:

iga manustatav annus (huulikust vabanev annus) sisaldab salmeteroolksinafoaati, mis vastab 48 mikrogrammile salmeteroolile ja 476 mikrogrammile flutikasoonpropionaadile.

Mõõdetud annusele vastab salmeteroolksinafoaat, mis vastab 50 mikrogrammile salmeteroolile ja 500 mikrogrammile flutikasoonpropionaadile.

INN. *Salmeterolum, fluticasonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 17 mg laktoosmonohüdraati manustatavas annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber mõõdetud annuseid vabastavas inhalaatoris (Easyhaler).
Valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Bronhiaalastma regulaarne ravi täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest pikatoimelise beeta₂-agonisti ja inhaleeritava glükokortikosteroidi kombinatsioonpreparaadiga on sobiv, kui:

- inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritav lühitoimeline beeta₂-agonist ei taga piisavat kontrolli patsiendi astmanähtude üle
- või
- on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise beeta₂-agonistiga.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ($FEV_1 < 60\%$ normist enne bronhodilataatori manustamist) ja korduvate ägenemiste anamneesiga patsientide sümptomaatiline ravi, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata bronhodilataatori regulaarsele kasutamisele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsientidele tuleb selgitada, et optimaalse kasu saavutamiseks tuleb Salflumix Easyhaler'it manustada iga päev, seda ka sümptomite puudumisel.

Arst peab regulaarselt hindama patsiendi seisundit, et tagada Salflumix Easyhaler'i optimaalse raviannuse kasutamine ning annust tohib muuta ainult arsti soovitusel. **Annus tuleb tiitrida väikseima efektiivse annuseni, mis tagab veel kontrolli sümptomite üle.** Annuste jaoks, mida ei ole võimalik saavutada Salflumix Easyhaler'iga (nt 50 mikrogrammi salmeterooli ja 100 mikrogrammi flutikasoonpropionaati), on saadaval teised fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaadid, mis sisaldavad neid toimeaineid.

Kui kaks korda ööpäevas manustatud kombinatsioonpreparaadi väikseim tugevus tagab püsiva kontrolli haigusnähtude üle, võib järgmisena proovida ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamist. Teise võimalusena võib pikatoimelist beeta2-agonisti vajavatel patsientidel üle minna Salflumix Easyhaler'i üks kord ööpäevas manustamisele, kui arsti arvates piisab sellest kontrolli säilitamiseks. Kui patsiendil on varem esinenud rohkem öiseid sümptomeid, tuleb üks kord ööpäevas manustatav annus inhaleerida öhtul, ja kui rohkem päevaseid sümptomeid, siis hommikul.

Patsientidele tuleb määrata Salflumix Easyhaler tugevusega, mis sisaldab haiguse raskusastmele sobivas annuses flutikasoonpropionaati. Kui patsient vajab soovitatust erinevaid annuseid, tuleb määrata talle sobivad beeta2-agonisti ja/või glükokortikosteroidi annused.

Soovitatavad annused:

Astma

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest:

Üks inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 250 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas;

või

Üks inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Keskmise raskusega püsiva astmaga täiskasvanutele või noorukitele (patsiendid, kellel esinevad astma sümptomid iga päev, vajadus kasutada sümptomeid leevendavat ravimit iga päev ja mõõdukas kuni raske õhuvoolu takistus), kellel on oluline saavutada kiiresti kontroll astma üle, võib kaaluda salmeterooli/flutikasoonpropionaadi lühiajalist kasutamist esmase säilitusravina. Sellisel juhul on soovitatav algannus üks inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 100 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas. See on annus, mis on saadaval fikseeritud annusega teiste kombinatsioonpreparaatidega, mis sisaldavad mõlemat toimeainet. Pärast astma kontrolli alla saamist tuleb ravi uuesti üle vaadata ja kaaluda, kas patsient võib jätkata ravi ainult inhaleeritavate glükokortikosteroididega. Raviannuse vähendamise ajal on oluline patsiendi seisundi regulaarne jälgimine.

Patsientidel, kellel puudub üks või kaks astma raskuse kriteeriumit, ei ole tõestatud esmase kombinatsioonravi eelist võrreldes ainult flutikasoonpropionaadi kasutamisega säilitusravis. Üldjuhul on enamikele patsientidele esmavaliku raviks inhaleeritavad glükokortikosteroidid. Salflumix Easyhaler ei ole ette nähtud kerge astma esmavaliku raviks. Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi 50

mikrogrammi/100 mikrogrammi annus ei sobi raske astmaga täiskasvanute ja laste raviks; enne ükskõik millise fikseeritud kombinatsioonpreparaadi kasutamist raske astma puhul, on soovitatav kindlaks määrata inhaleeritava glükokortikosteroidi vajalik annus.

Lapsed

Salflumix Easyhaler'i ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Täiskasvanud:

Üks inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Patsientide erigrupid:

Eakatel või neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad andmed Salflumix Easyhaler'i kasutamise kohta maksakahjustuse korral.

Manustamisviis

Inhalatsioon.

Juhised Salflumix Easyhaler'i õigeks kasutamiseks:

Inhalaator töötab sissehingatava õhu põhimõttel, mis tähendab, et kui patsient hingab läbi huuliku, liigub toimeaine koos õhuga hingamisteedesse.

Märkus: on oluline, et patsienti juhendatakse:

- Lugema hoolikalt kasutamisyhendit pakendi infolehest, mis on samas pakendis koos Salflumix Easyhaler'iga.
- Hoidma inhalaatorit püstises asendis nimetissõrmede ja pöidla vahel.
- Tugevalt raputama inhalaatorit 3...5 korda üles-alla enne pihustamist.
- Vajutama (klõpsatus) inhalaatorit enne inhalatsiooni.
- Hingama läbi huuliku tugevalt ja sügavalt sisse, garanteerimaks, et kopsudesse jõuaks optimaalne kogus ravimit.
- Hoidma pärast ravimi sisse hingamist vähemalt 5 sekundit hinge kinni.
- Mitte kunagi hingama huuliku kaudu välja, kuna selle tulemuseks on manustatava annuse vähenemine. Kui selline asi peaks siiski juhtuma, tuleb patsienti juhendada, et ta koputaks huulikut tühjendamiseks vastu lauda või peopesa ja kordaks seejärel annustamisprotseduuri.
- Mitte kunagi vajutada inhalaatorile rohkem kui üks kord, ilma et pulbrit sisse hingataks. Kui selline asi peaks siiski juhtuma, tuleb patsienti juhendada, et ta koputaks huulikut tühjendamiseks vastu lauda või peopesa ja kordaks seejärel annustamisprotseduuri.
- Asetada alati pärast kasutamist tagasi tolmuks (ja kui on kasutusel, siis ka kaitseümbris), et vältida juhuslikku pihustust seadmest (mille tagajärjeks võib olla järgmisel manustamiskorral kas üleannustamine või alaannustamine).
- Pärast iga ravimiannuse manustamist loputama suud veega ja selle välja sülitama ja/või pesema hambad, et vähendada suuõõne ja neelu kandidaasi riski.
- Inhalaatori puhastamiseks ei tohi mitte kunagi kasutada vett, kuna pulber on niiskuse suhtes tundlik.
- Vahetada Salflumix Easyhaler välja kui annuseloendaja jõuab nulli, isegi juhul, kui seadmesse võib veel olla pulbrit alles jäänud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete (laktoos, mis sisaldab väikest kogust piimavalgu) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Haiguse ägenemine

Salflumix Easyhaler ei ole ette nähtud kasutamiseks ägedate astmahoogude korral, mille leevendamiseks vajab patsient kiire- ja lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit. Patsiendile tuleb selgitada, et hooravimi inhalaator peab tal kogu aeg käepärast olema.

Salflumix Easyhaler'i ravi ei tohi alustada astma ägenemise ajal või kui esineb astmanähtude märgatav süvenemine.

Salflumix Easyhaler'i ravi ajal võivad tekkida astmaga seotud rasked kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid arsti poole, kui astmanähud ei ole kontrolli all või süvenevad pärast ravi alustamist Salflumix Easyhaler'iga.

Hooravimi (lühitoimelised bronhodilataatorid) suurenenud vajadus või hooravimi toime vähenemine ravi ajal näitab seisundi halvenemist ning patsiendi seisundit peab hindama arst.

Ootamatu ja progresseeruv astma halvenemine on potentsiaalselt eluohtlik ja sellisel juhul peab patsiendi seisundit hindama arst. Kaaluda tuleb glükokortikosteroidide annuse suurendamist.

Kui on saavutatud kontroll astmanähtude üle, võib kaaluda Salflumix Easyhaler'i annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse vähendamise ajal on tähtis patsientide regulaarne jälgimine. Kasutada tuleb Salflumix Easyhaler'i väikseimat toimivat annust (vt lõik 4.2).

KOKiga patsientidele, kellel esineb haiguse ägenemine, on tavaliselt näidustatud ravi süsteemsete kortikosteroididega. Seetõttu tuleb patsiente juhendada arstiga ühendust võtma, kui nende sümptomid Salflumix Easyhaler'iga halvenevad.

Astmaga patsientidel ei tohi Salflumix Easyhaler'i ravi lõpetada järsku, kuna esineb haiguse ägenemise oht. Annust tuleb järkjärgult vähendada arsti järelevalve all. KOKiga patsientidel võib ravi lõpetamisega samuti kaasneda sümptomaatiline dekompensatsioon ja vajalik on arstlik järelevalve.

Nagu ka teiste inhaleeritavate glükokortikosteroidide korral, tuleb ettevaatlik olla Salflumix Easyhaler'i manustamisel aktiivse või latentse kopsutuberkuloosiga ning hingamisteede seen-, viirus- või muude infektsioonidega patsientidele. Vajadusel tuleb kohe alustada sobiva raviga.

Kardiovaskulaarsed toimed

Harva võivad Salflumix Easyhaler'i suured terapeutilised annused põhjustada südame rütmihäireid, nt supraventrikulaarset tahhükardiat, ekstrasüstooliat ja kodade virvendust ning seerumi kaaliumisisalduse kergelt mööduvat vähenemist. Salflumix Easyhaler'it tuleb ettevaatusega manustada raskete südame-veresoonkonna häirete või südame rütmihäirete ning suhkurtõve, türeotoksikoosi ja ravimata hüpokaleemia korral või patsientidele, kellel on eelsoodumus seerumi kaaliumisisalduse vähenemiseks.

Hüperglükeemia

Väga harva on kirjeldatud vere glükoositaseme tõusu (vt lõik 4.8) ning sellega tuleb arvestada ravimi määramisel diabeedi anamneesiga patsientidele.

Paradoksaalne bronhospasm

Nagu ka teiste inhaleeritavate ravimite puhul, võib kohe pärast manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm vilistava hingamise ja hingeldusega. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile ja ravida tuleb otsekohe. Salflumix Easyhaler'i kasutamine tuleb kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel rakendada alternatiivset ravi.

Kirjeldatud on β_2 -agonistide farmakoloogilisi kõrvaltoimeid, nagu treemor, südamepekslemine ja peavalu, kuid need on üldiselt mööduvad ja taanduvad regulaarse ravi puhul.

Glükokortikosteroidide süsteemsed toimed

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Süsteemsete toimete teke on vähem tõenäoline kui suukaudsete glükokortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon, luutiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom ning harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud toimed, sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (teave inhaleeritavate glükokortikosteroidide süsteemsete toimete kohta lastel ja noorukitel vt alalõik „Lapsed“ allpool). **Seetõttu on oluline patsiendi regulaarne jälgimine ning inhaleeritava glükokortikoidi annuse tiitrimine madalaima efektiivse annuseni.**

Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroidide suurte annustega, võib tekkida neerupealiste supressioon ja äge adrenaalkriis. Väga harvadel juhtudel on neerupealiste supressiooni ja ägedat adrenaalkriisi kirjeldatud ka flutikasoonpropionaadi 500....1000 mikrogrammist annuste puhul. Ägeda adrenaalkriisi võivad vallandada näiteks trauma, operatsioon, infektsioon või annuse kiire vähendamine. Sümptomid on tüüpiliselt ebamäärased ja võivad olla järgmised: isutus, kõhuvalu, kehakaalu langus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, vererõhu langus, teadvuse häired, hüpoglükeemia ja krambihood. Stressiperioodidel või plaaniliste operatsioonide ajal tuleb kaaluda täiendava süsteemse glükokortikosteroidravi kasutamist.

Inhaleeritava flutikasoonpropionaadi kasutuselevõtmisel peaks vähenema vajadus suukaudse glükokortikosteroidravi järele, kuid suu kaudu glükokortikosteroidide kasutatavate patsientide üleviimisel võib kaua aega püsida neerupealiste funktsiooni languse oht. Seetõttu peab nende patsientide ravimisel olema eriti ettevaatlik ja regulaarselt tuleb kontrollida adrenokortikaalset funktsiooni. Sama oht võib olla patsientidel, kes on varem vajanud suurtes annustes erakorralist glükokortikosteroidravi. Neerupealiste funktsiooni võimaliku langusega tuleb arvestada ka erakorralistes või plaanilistes stress-situatsioonides ning kaaluda sobiva glükokortikosteroidravi kasutamist. Enne plaanilisi protseduure võib neerupealiste kahjustuse ulatus vajada spetsialisti konsultatsiooni.

Ritonaviir võib flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni oluliselt suurendada. Seetõttu tuleb nende samaaegsest kasutamisest hoiduda, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab süsteemsete kõrvaltoimete ohu. Süsteemsete kõrvaltoimete tekke risk suureneb ka flutikasoonpropionaadi kombineerimisel teiste tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti konsultatsioonile, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

Kopsupõletik KOKiga patsientidel

Inhaleeritavaid kortikosteroidide saavatel KOKiga patsientidel on täheldatud kopsupõletiku, sh haiglaravi vajav kopsupõletik, esinemissageduse suurenemist. On mõningaid tõendeid kopsupõletiku tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, kuid see ei ole kõikide uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidpreparaatide klassisiseste erinevuste kohta seoses kopsupõletiku tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad olema KOKiga patsientide puhul valvsad võimaliku kopsupõletiku tekke suhtes, sest selliste infektsioonide kliinilised nähud kattuvad KOKi ägenemise sümptomitega.

KOKiga patsientidel kopsupõletiku riskitegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, väike kehamassi indeks (KMI) ja raske KOK.

Koostoimed tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Süsteemse ketokonasooli samaaegsel kasutamisel suureneb oluliselt salmeterooli süsteemne ekspositsioon. See võib viia süsteemsete toimete esinemissageduse suurenemiseni (nt QTc intervalli pikenedamine ja südamepekslemine). Seetõttu tuleb vältida samaaegset ravi ketokonasooli või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab salmeteroolravi süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud riski (vt lõik 4.5).

Lapsed

Eriti ohustatud võivad olla lapsed ja alla 16-aastased noorukid, kes saavad flutikasoonpropionaati suurtes annustes (tavaliselt ≥ 1000 mikrogrammi ööpäevas). Võivad esineda süsteemsed toimed, eelkõige pikemaks ajaks määratud suurte annuste juures. Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon, äge adrenaalkriis ning kasvupeetus lastel ja noorukitel ning harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud toimed, sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus. Kaaluda tuleb lapse või nooruki suunamist lastepulmonoloogi konsultatsioonile.

Soovitav on kasvu regulaarne jälgimine lastel, kes saavad pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega. **Inhaleeritava glükokortikosteroidi annust tuleb vähendada madalaima efektiivse annuseni, mis tagab kontrolli säilitamise astmanähtude üle.**

Abiained

Salfumix Easyhaler sisaldab abiainena kuni 17,1 mg laktoosi annuse kohta. Tavaliselt selline kogus laktoositalumatusega isikutel ei põhjusta vaevusi. Abiaine laktoos sisaldab väikest kogust piimavalke, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Betaadrenoblokaatorid võivad vähendada või antagoniseerida salmeterooli toimet. Nii mitteselektiivseid kui ka selektiivseid beetaadrenoblokaatoreid, välja arvatud juhul, kui nende kasutamine on äärmiselt vajalik. Ravi beeta2-agonistidega võib põhjustada potentsiaalselt rasket hüpokaleemia. Eriti ettevaatlik peab olema ägeda raske astma korral, sest seda toimet võib tugevdada samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega.

Teiste beetaadrenomimeetikume sisaldavate ravimite samaaegsel kasutamisel võib olla aditiivne toime.

Flutikasoonpropionaat

Tavatingimustes on inhaleerimise järgselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas väike tsütokroom CYP3A4 poolt vahendatud ulatusliku maksas ja sooles toimuva esmase metabolismi ja suure süsteemse kliirensi tõttu. Seega on flutikasoonpropionaadiga kliiniliselt oluliste koostoimete teke ebatõenäoline.

Tervete isikutega teostatud koostoimeuuringust intranasaalse flutikasoonpropionaadiga ilmnes, et ritonaviiri (tugevatoimeline tsütokroom CYP3A4 inhibiitor) 100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel suureneb mitusada korda flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon, mille tulemusena väheneb märkimisväärselt seerumi kortisoolisisaldus. Puuduvad andmed selle koostoime kohta inhaleeritava flutikasoonpropionaadi puhul, kuid oodata on flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist. Kirjeldatud on Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni. Selle kombinatsiooni kasutamist tuleb vältida ning kasutada seda vaid juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete ohu.

Väikeses tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus suurenes veidi nõrgema toimega CYP3A inhibiitori ketokonasooli toimel flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon pärast ühekordset inhalatsiooni 150% võrra. Selle tulemusena oli plasma kortisoolisisalduse langus suurem kui ainult flutikasoonpropionaadi manustamise järgselt. Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas itrakonasooli ja kobitsitaati sisaldavate ravimitega ning mõõdukate CYP3A inhibiitoritega, nt erütromütsiin, eeldatavalt suurendab flutikasoonpropionaadi ekspositsiooni ja süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi

kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamisel peab patsiente jälgima süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes.

Salmeterool

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasooli (400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsioonina kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 7 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni olulise suurenemiseni plasmas (C_{max} 1,4-korda ja AUC 15-korda). See võib põhjustada salmeteroolravi teiste süsteemsete toimete (nt QTc intervalli pikenemise ja südamepekslemise) esinemissageduse suurenemist võrreldes ainult salmeterooli või ketokonasooli raviga (vt lõik 4.4).

Ei ole täheldatud kliiniliselt olulist toimet vererõhule, südame löögisagedusele, vere glükoosi- ega kaaliumisisaldusele. Ketokonasooliga koosmanustamisel ei suurenenud salmeterooli eliminatsiooni poolväärtusaeg ega suurenenud salmeterooli kuhjumine korduval manustamisel.

Vältida tuleb samaaegset ravi ketokonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab salmeteroolravi süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud riski. Teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool, telitromütsiin, ritonaviir) puhul esineb tõenäoliselt sarnane koostoimete risk.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

Erütromütsiini (500 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsioonina kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 6 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni vähese, kuid statistiliselt mitteolulise suurenemiseni (C_{max} 1,4 korda ja AUC 1,2 korda). Koosmanustamine erütromütsiiniga ei olnud seotud ühegi tõsise kõrvaltoimega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi kasutamine ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele beeta2-adrenomimeetikumide ja glükokortikosteroidide manustamise järgselt (vt lõik 5.3).

Salflumix Easyhaler'i kasutamist raseduse ja imetamise ajal tuleb kaaluda sel juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele.

Rasedatel naistel tuleb astma raviks kasutada flutikasoonpropionaadi minimaalset efektiivset annust, mis tagab piisava kontrolli astmanähtude üle.

Imetamine

Ei ole teada, kas salmeterool ja flutikasoonpropionaat/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Uuringud on näidanud, et salmeterool ja flutikasoonpropionaat ning nende metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima.

Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul vastsündinule/imikule. Rinnaga toitmise katkestamine või Salflumix Easyhaler'i ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed. Kuid loomkatsetes ei ilmnenud salmeterooli või flutikasoonpropionaadi toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Salflumix Easyhaler ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuna Salflumix Easyhaler sisaldab nii salmeterooli kui flutikasoonpropionaati, võivad tekkida mõlema ühendiga seotud kõrvaltoimed. Kahe ühendi samaaegsel manustamisel ei ole täheldatud täiendavate kõrvaltoimete lisandumist.

Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadiga seotud kõrvaltoimed on toodud allpool ja on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Platseebo puhul täheldatud esinemissagedust arvesse ei võetud.

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sagedus |
|--|---|------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Suuõõne ja neelu kandidaas | Sage |
| | Kopsupõletik (KOKiga patsientidel) | Sage ^{1,3,5} |
| | Bronhiit | Sage ^{1,3} |
| | Söögitoru kandidaas | Harv |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonide järgmised ilmingud: | |
| | Naha ülitundlikusreaktsioonid | Aeg-ajalt |
| | Angiödeem (peamiset näo- ja suu-neelupiirkonna turse)) | Harv |
| | Respiratoorsed sümptomid (düspnoe) | Aeg-ajalt |
| | Respiratoorsed sümptomid (bronhospasm) | Harv |
| Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk | Harv | |
| Endokriinsed häired | Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine | Harv ⁴ |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpokaleemia | Sage ³ |
| | Hüperglükeemia | Aeg-ajalt ⁴ |
| Psühhiaatrilised häired | Ärevus | Aeg-ajalt |
| | Unehäired | Aeg-ajalt |
| | Käitumismustri muutused, sh psühhomotoorne aktiivsus ja ärrituvus (peamiselt lastel) | Harv |

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sagedus |
|--|--|--------------------------|
| | Depressioon, agressiivsus (peamiselt lastel) | Teadmata |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Väga sage ¹ |
| | Treemor | Aeg-ajalt |
| Silma kahjustused | Katarakt | Aeg-ajalt |
| | Glaukoom | Harv ⁴ |
| | Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4) | Teadmata |
| Südame häired | Palpitatsioonid | Aeg-ajalt |
| | Tahhükardia | Aeg-ajalt |
| | Arütmiaid (sh supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstolid) | Harv |
| | Kodade virvendus | Aeg-ajalt |
| | Stenokardia | Aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Nasofarüingit | Väga sage ^{2,3} |
| | Neelu ärritus | Sage |
| | Hääle kähedus/düsfoonia | Sage |
| | Sinusiit | Sage ^{1,3} |
| | Paradoksaalne bronhospasm | Harv ⁴ |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Kontusioonid | Sage ^{1,3} |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Lihaskrambid | Sage |
| | Traumaatilised luumurrud | Sage ^{1,3} |
| | Artralgia | Sage |
| | Müalgia | Sage |

1. Kirjeldatud sageli platseebo puhul.

2. Kirjeldatud väga sageli platseebo puhul.

3. Kirjeldatud 3 aasta jooksul kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) uuringus.

4. Vt lõik 4.4.

5. Vt lõik 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

On teatatud beeta2-agonisti raviga seotud kõrvaltoimeid, nt treemor, südamepekslemine ja peavalu, kuid üldiselt on need mööduvad ja taanduvad regulaarse ravi korral.

Nagu ka teiste inhaleeritavate ravimite puhul, võib vahetult pärast manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm vilistava hingamise ja hingelduse süvenemisega. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile ja seda tuleb ravida kohe. Salfumix Easyhaler'i kasutamine tuleb kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Flutikasoonpropionaadi sisalduse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida hääle kähedus ning suuõõne ja neelu ning harva ka söögitoru kandidiaas (soor). Nii hääle kähedust kui suuõõne ja neelu kandidiaasi juhte saab leevendada kui vahetult pärast inhalaatori kasutamist suud veega loputada ja/või hambaid puhastada. Süмптоomaatilist suuõõne ja neelu kandidiaasi võib ravida lokaalsete seenevastaste ravimitega, jätkates samal ajal ravi Salfumix Easyhaler'iga.

Lapsed

Võimalikeks süsteemseteks kõrvaltoimeteks on Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste supressioon ja kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel (vt lõik 4.4). Lastel võib samuti esineda ärevust, unehäireid ja muutusi käitumises, sh hüperaktiivsust ja ärrituvust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed Salfumix Easyhaler'i üleannustamise kohta, kuid olemasolevad andmed mõlema toimeaine üleannustamise kohta on toodud allpool:

Salmeterooli üleannustamise nähud ja sümptomid on peeringlus, süstoolse vererõhu tõus, treemor, peavalu ja tahhükardia. Kui Salfumix Easyhaler'i ravi jäetakse ära preparaadis sisalduva beetaagonisti üleannustamise tõttu, tuleb kaaluda sobiva hormoonasendusravi kasutamist. Lisaks võib tekkida hüpokaleemia ja seetõttu peab jälgima seerumi kaaliumisisaldust. Tuleb kaaluda kaaliumi asendamist.

Äge üleannustamine: lubatust suuremate flutikasoonpropionaadi annuste inhaleerimine võib põhjustada neerupealiste funktsiooni ajutist pärssumist. See ei nõua erakorraliste ravimeetmete rakendamist, kuna neerupealiste funktsioon taastub tavaliselt mõne päevaga, mida hinnatakse plasma kortisoolisisalduse järgi.

Inhaleeritava flutikasoonpropionaadi korduv üleannustamine: jälgida tuleb neerupealiste reservi ja vajalikuks võib osutada ravi süsteemse glükokortikosteroidiga. Pärast seisundi stabiliseerumist tuleb jätkata inhaleeritava glükokortikosteroidi manustamist soovitatud annuses. Vt lõik 4.4: neerupealiste supressiooni oht.

Flutikasoonpropionaadi nii ägeda kui kroonilise üleannustamise puhul tuleb ravi Salfumix Easyhaler'iga jätkata sümptomite kontrollimiseks sobivas annuses.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a. antikolinergilised ained, ATC-kood: R03AK06

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Salflumix Easyhaler sisaldab salmeterooli ja flutikasoonpropionaati, millel on erinevad toimemehhanismid. Kummagi ravimi vastavaid toimemehhanisme on kirjeldatud järgnevalt.

Salmeterool

Salmeterool on pikatoimeline (12 tundi) selektiivne beeta2-adrenoretseptori agonist, millel on pikk kõrvalahel, mis seondub retseptori eksopiirkonnaga.

Salmeterooli poolt esile kutsutud bronhodilatatsioon püsib kauem (vähemalt 12 tundi) kui tavapäraste lühitoimeliste beeta2-agonistide soovituslike annuste kasutamisel.

Flutikasoonpropionaat

Inhaleeritav flutikasoonpropionaat avaldab terapeutilistes annustes glükokortikosteroididele iseloomulikku põletikuvastast toimet kopsudes, vähendades astma sümptomeid ja ägenemisi, omades vähem kõrvaltoimeid, kui glükokortikosteroidide süsteemsel manustamisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma kliinilised uuringud

12-kuulises uuringus (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL), kus osales 3416 püsiva astmaga täiskasvanut ja noorukit, võrreldi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi ja ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi (flutikasoonpropionaat) efektiivsust ja ohutust astma ravieesmärkide saavutamisel. Annust suurendati iga 12 nädala järel kuni ****täieliku kontrolli** või uuritava ravimi suurima annuse saavutamiseni. GOAL uuring näitas, et kontrolli astma üle saavutas rohkem salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kui ainult inhaleeritavat glükokortikosteroidi saanud patsiente ning see kontroll saavutati väiksema glükokortikosteroidi annusega.

**Hea kontroll* astma üle saavutati kiiremini salmeterooli/flutikasoonpropionaadi, kui ainult inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamisel. Ravi kestus, mille jooksul 50% uuritavatest saavutab esimese individuaalse *hea kontrolliga* nädala, oli salmeterooli/flutikasoonpropionaadi puhul 16 päeva ja inhaleeritava glükokortikosteroidi puhul 37 päeva. Varem steroidravi mittesaanud astmahaigete alagrupis oli aeg individuaalse hea kontrolliga nädalani 16 päeva salmeterooli/flutikasoonpropionaadi ja 23 päeva inhaleeritava glükokortikosteroidi puhul.

Üldised uuringu tulemused näitasid:

| Patsientide protsent, kes saavutasid *hea kontrolli (HK) ja **täieliku kontrolli (TK) astma üle 12 kuu jooksul | | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Uuringueelne ravi | Salmeterool/FP | | FP | |
| | HK | TK | HK | TK |
| IKS ei kasutatud (ainult SABA) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| Väikeses annuses IKS (≤500 mikrogrammi BDP või samaväärset ööpäevas) | 75% | 44% | 60% | 28% |
| Keskmeses annuses IKS (>500 kuni 1000 mikrogrammi BDP või samaväärset ööpäevas) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| Koondtulemused kolme ravitasandi lõikes | 71% | 41% | 59% | 28% |

FP – flutikasoonpropionaat

IKS – inhaleeritav kortikosteroid

*Astma hea kontroll: sümptomite skoor üle 1 (sümptomite skoori 1 määratletakse kui „sümptomite esinemist ühe lühikese perioodi vältel päeva jooksul“) ≤2 päeval, lühitoimeliste beeta-adrenomimeetikumide (SABA) kasutamine ≤2 päeval ja ≤4 korral nädalas, hommikul mõõdetud ekspiratoorne tippvool ≥80% eeldatavast normist, öiste ärkamiste, ägenemiste ja kõrvaltoimete, mis vajaksid ravi muutmist, puudumine.

****Täielik astma kontroll:** haigusnähtude puudumine, SABA (lühitoimeliste beeta-adrenomimeetikumide) mittekasutamine, hommikul mõõdetud ekspiratoorne tippvool $\geq 80\%$ eeldatavast normist, öiste ärkamiste, ägenemiste ja ravi muutmist nõudvate kõrvaltoimete puudumine.

Uuringu tulemused näitavad, et salmeterool/flutikasoonpropionaat annuses 50/100 mikrogrammi 2 korda ööpäevas võib kasutada mõõduka püsiva astma esmaseks püsiraviks patsientidel, kellel peetakse väga oluliseks kiiret astma kontrolli saavutamist.

Topeltpimedas, randomiseeritud, paralleelgruppidega uuringus, kus osales 318 püsiva astmaga patsienti vanuses ≥ 18 eluaasta, hinnati salmeterooli/flutikasoonpropionaadi ohutust ja talutavust kahe inhalatsiooni manustamisel kaks korda ööpäevas (topeltannus) kahe nädala jooksul. Uuring näitas, et salmeterooli/flutikasoonpropionaadi iga tugevuse inhalatsioonide kahekordistamine kuni 14 päeva jooksul viis beetaagonistiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse vähese suurenemiseni (treemor; 1 patsient [1%] vs. 0, südamepekslemine; 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$], lihaskrambid; 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$]) ning inhaleeritava glükokortikosteroidiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane [nt suuõõne kandidiaas; 6 [6%] vs. 16 [8%], häälekähedus; 2 [2%] vs 4 [2%]) võrreldes ühe inhalatsiooniga kaks korda ööpäevas. Beeta-adrenomimeetikumiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse vähese suurenemisega tuleb arvestada juhul, kui kaalutakse Salflumix Easyhaler'i annuse kahekordistamist täiskasvanud patsientidel, kes vajavad täiendavat lühiajalist (kuni 14 päeva) ravi inhaleeritava glükokortikosteroidiga.

KOKi kliinilised uuringud

TORCH oli 3-aastane uuring, et hinnata ravi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, salmeterooli 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, flutikasoonpropionaadi (FP) 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või platseebo toimet üldisele suremusele KOKiga patsientidel. Topeltpimeravimit saama randomiseeriti KOKiga patsiendid, kellel oli ravieelne (bronhodilataatori manustamisele eelnev) $FEV_1 < 60\%$ normist. Uuringu jooksul oli patsientidele lubatud tavaline KOKi ravi, välja arvatud teised inhaleeritavad glükokortikosteroidid, pikatoimelised bronhodilataatorid ja pikaajaline süsteemne glükokortikosteroidravi. Elulemust hinnati 3ndal aastal kõigil patsientidel hoolimata uuritava ravi katkestamisest. Esmane tulemusnäitaja oli üldise suremuse vähenemine 3 aasta möödudes salmeterooli/flutikasoonpropionaadi vs. platseebo puhul.

| | Platseebo N = 1,524 | Salmeterool 50 N = 1,521 | FP 500 N = 1,534 | Salmeterool/FP 50/500 N = 1,533 |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|
| Suremus kõikidel põhjustel 3 aasta möödudes | | | | |
| Surmade arv (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Riskitiheduste suhe vs. platseeboga (usaldusvahemikud) p-väärtus | 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 |
| Riskitiheduste suhe salmeterool/FP 50/500 vs. komponentidega (usaldusvahemikud) p-väärtus | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

1. Mitteiluline p-väärtus pärast kohandamist kahe esmase efektiivsuse võrdluse vaheanalüüsi järgi suitsetamisharjumuste järgi stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

Salmeterool/FP-ga ravitud patsientidel täheldati elulemuse pikenemist 3 aasta jooksul võrreldes platseeboga, kuid see ei saavutanud statistilise olulisuse piiri $p \leq 0,05$.

Patsientide protsent, kes surid 3 aasta jooksul KOKiga seotud põhjustel, oli 6,0% platseebo, 6,1% salmeterooli, 6,9% FP ja 4,7% salmeterool/FP puhul.

Mõõdukate kuni raskete ägenemiste keskmine arv aastas vähenes oluliselt salmeterool/FP puhul võrreldes salmeterooli, FP ja platseeboga (keskmine sagedus salmeterool/FP rühmas 0,85 võrreldes 0,97-ga salmeterooli rühmas, 0,93-ga FP rühmas ja 1,13-ga platseebo puhul). See tähendab mõõdukate kuni raskete ägenemiste sageduse vähenemist 25% (95% CI: 19...31%; $p < 0,001$) võrreldes platseeboga, 12% võrreldes salmeterooliga (95% CI: 5...19%, $p = 0,002$) ja 9% võrreldes FP-ga (95% CI: 1...16%, $p = 0,024$). Salmeterooli ja FP toimetel vähenes oluliselt ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 15% (95% CI: 7...22%; $p < 0,001$) ja 18% (95% CI: 11...24%; $p < 0,001$) võrra.

Terviseiga seotud elukvaliteet, mida hinnati SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) alusel, paranes kõigi aktiivsete ravide toimetel võrreldes platseeboga. Keskmine paranemine kolme aasta jooksul oli salmeterooli/FP puhul -3,1 ühikut võrreldes platseeboga (95% CI: -4,1...-2,1; $p < 0,001$), -2,2 ühikut võrreldes salmeterooliga ($p < 0,001$) ja -1,2 ühikut võrreldes FP-ga ($p = 0,017$). Kliiniliselt oluliseks loetakse vähenemine 4 ühiku võrra.

Hinnatav 3-aasta tõenäosus kõrvaltoimena kirjeldatud kopsupõletiku tekkeks oli 12,3% platseebo, 13,3% salmeterooli, 18,3% FP ja 19,6% salmeterool/FP puhul (riskitiheduste suhe salmeterool/FP vs. platseebo: 1,64, 95% CI: 1,33...2,01, $p < 0,001$). Kopsupõletikuga seotud surmade sagenemist ei täheldatud; raviaegsete surmajuhude arv, mis loeti eelkõige kopsupõletikust tingituks, oli 7 platseebo, 9 salmeterooli, 13 FP ja 8 salmeterool/FP puhul. Luumurru tekke tõenäosuse olulist erinevust ei leitud (5,1% platseebo, 5,1% salmeterooli, 5,4% FP ja 6,3% salmeterool/FP puhul; riskitiheduste suhe salmeterool/FP vs. platseebo: 1,22, 95% CI: 0,87...1,72, $p = 0,248$).

6 ja 12 kuud kestnud platseebokontrolliga kliinilised uuringud on näidanud, et salmeterool/FP 50/500 mikrogrammi regulaarsel kasutamisel paraneb kopsufunktsioon ning väheneb hingeldus ja vajadus hooravimi kasutamise järele.

Uuringud SCO40043 ja SCO100250 olid randomiseeritud, topeltpimedad, paralleelgruppides läbi viidavad uuringud, kus võrreldi salmeterool/FP 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (annus KOKi raviks ei ole Euroopa Liidus kinnitatud) toimet salmeterooli 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas toimega KOKi mõõdukatele/rasketele ägenemistele aasta jooksul patsientidel, kellel FEV₁ on alla 50% normist ja kellel on anamneesis esinenud KOKi ägenemist. Mõõdukat/rasket ägenemist defineeriti, kui sümptomite halvenemist sel määral, et oli vaja rakendada ravi suukaudsete kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega või patsient hospitaliseerida.

Uuringud algasid 4-nädalase sissejuhatava perioodiga, mille vältel said kõik uuringusse kaasatud patsiendid avatud märgistusega salmeterool/FP-d 50/250, et ühtlustada kaasatud patsientide ravi ja stabiliseerida haigus 52 nädalaks enne randomiseerimist. Patsiendid randomiseeriti 1:1 salmeterool/FP 50/250 (kokku ravikavatsusega patsiente (ITT) 776) või salmeteroolile (kokku ravikavatsusega patsiente (ITT) 778). Enne sissejuhatavat perioodi pidid patsiendid lõpetama oma varasema KOK-ravi, v.a lühitoimeliste bronhodilataatorite kasutamine. Samaaegne inhaleeritavate pikatoimeliste bronhodilataatorite (beeta2-agonistid ja antikoliinergilised ained), ipratroopium/salbutamooli kombinatsioonravimite, suukaudsete beeta2-agonistide ja teofülliinipreparaatide kasutamine ei olnud raviperioodil lubatud. Suukaudsed kortikosteroidid ja antibiootikumid olid lubatud KOKi ägenemise raviks spetsiifiliste ravijuhiste alusel. Salbutamooli kasutasid patsiendid kogu uuringu vältel vastavalt vajadusele.

Mõlema uuringu tulemused näitasid, et võrreldes salmeterooliga vähenes salmeterool/FP 50/250 ravi tulemusel mõõdukate/rasket KOKi ägenemiste sagedus aasta jooksul oluliselt (SCO40043: vastavalt 1,53 ja 1,06 patsiendi kohta aastas, määra suhe 0,70, 95% CI: 0,58 kuni 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: vastavalt 1,59 ja 1,10 patsiendi kohta aastas, määra suhe 0,70, 95% CI: 0,58 kuni 0,83, $p < 0,001$). Uuringu teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad (aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni, suukaudsete kortikosteroidide manustamist nõudva ägenemiste arva aasta jooksul, ravimi annustamise eelne hommikune (AM) FEV₁) näitasid salmeterool/FP 50/250 olulist paremust võrreldes salmeterooliga. Kõrvaltoimete profiilid salmeterool/FP 50/250 (2 korda ööpäevas) grupis, võrreldes salmeterooliga,

olid sarnased, v.a kopsupõletiku ja teadaolevate paiksete kõrvaltoimete (kandidiaas ja düsfoonia) suurem esinemissagedus. Kopsupõletikuga seotud juhtudest teatati salmeterool/FP 50/250 mikrogrammi (2 korda ööpäevas) grupis 55 (7%) patsiendil ja salmeterooli grupis 25 (3%) patsiendil. Kopsupõletiku või sellega seotud juhtudest teatamise sagedus salmeterool/FP 50/250 mikrogrammi (2 korda ööpäevas) kasutamisel oli sarnase TORCH uuringus esinenud sagedusega, kus salmeterool/FP-d manustati 50/500 mikrogrammi 2 korda ööpäevas.

Astma

Uuring SMART (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial)

SMART oli 28-nädalane USA-s läbi viidud uuring, kus hinnati salmeterooli ohutust võrreldes platseeboga lisatuna tavaraviskeemile täiskasvanutel ja noorukitel. Kuigi esmases tulemusnäitajas respiratoorse süsteemiga seotud surmajuhtude ja eluohtlike ilmingute kombineeritud arvus olulisi erinevusi ei olnud, näitas uuring astmaga seotud surmade olulist suurenemist salmeterooli rühmas (13 surmajuhtu 13176 patsiendi seas, kes said raviks salmeterooli võrreldes 3 surmajuhuga 13179 patsiendi seas, kes said platseebot). Uuring ei olnud mõeldud selleks, et hinnata samaaegse inhaleeritava kortikosteroidi kasutamise mõju, ning ainult 47% uuringus osalejatest teatas IKS kasutamisest ravi alguses.

Salmeterooli-FP ohutus ja efektiivsus võrreldes ainult FP-ga astma korral

Viidi läbi kaks mitmekeskuselist 26-nädalast uuringut, et võrrelda salmeterooli-FP ja ainult FP ohutust ja efektiivsust – ühes uuringus osalesid täiskasvanud ja noorukid (uuring AUSTRI) ja teises lapsed vanuses 4...11 aastat (uuring VESTRI).

Mõlemasse uuringusse kaasatud uuritavatel oli mõõdukas kuni raske püsiv astma ning anamneesis astmaga seotud hospitaliseerimine või astma ägenemine eelneva aasta jooksul.

Kummagi uuringu esmane eesmärk oli kindlaks määrata, kas LABA lisamine IKS-ravile (salmeterool-FP) on tõsiste astmaga seotud juhtumite (astmaga seotud hospitaliseerimine, endotrahheaalne intubatsioon ja surm) riski põhjal samaväärne ainult IKS (FP)-raviga. Nende uuringute teisene efektiivsuse eesmärk oli hinnata, kas IKS/LABA (salmeterool-FP) on parem ainult IKS-ravist (FP) raskete astma ägenemiste põhjal (mida määratleti kui astma halvenemist, mis vajas süsteemsete kortikosteroidide kasutamist vähemalt 3 päeval või haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonna külastust astma tõttu, mis vajas ravi süsteemsete kortikosteroididega).

Uuringutes AUSTRI ja VESTRI randomiseeriti ja raviti kokku vastavalt 11 679 ja 6208 patsienti. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas saavutati samaväärsus mõlemas uuringus (vt tabel allpool).

Tõsised astmaga seotud juhtumid 26-nädalastes uuringutes AUSTRI ja VESTRI

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | Salmeterool-FP (n = 5834) | Ainult FP (n = 5845) | Salmeterool-FP (n = 3107) | Ainult FP (n = 3101) |
| Liittulemusnäitaja (astmaga seotud hospitaliseerimine, endotrahheaalne intubatsioon või surm) | 34 (0,6%) | 33 (0,6%) | 27 (0,9%) | 21 (0,7%) |
| Salmeterooli-FP/FP riski suhtarv (95% CI) | 1,029 (0,638...1,662) ^a | | 1,285 (0,726...2,272) ^b | |
| Surm | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astmaga seotud hospitaliseerimine | 34 | 33 | 27 | 21 |

| | | | | |
|------------------------------|---|---|---|---|
| Endotrahheaalne intubatsioon | 0 | 2 | 0 | 0 |
|------------------------------|---|---|---|---|

^a Kui suhtelise riski 95% usaldusvahemiku saadud ülemine väärtus oli alla 2,0, siis järelitati samaväärsust.

^b Kui suhtelise riski 95% usaldusvahemiku saadud ülemine väärtus oli alla 2,675, siis järelitati samaväärsust.

Teise efektiivsuse tulemusnäitaja puhul täheldati mõlemas uuringus esimese astma ägenemiseni kulunud aja vähenemist salmeterooli-FP puhul FP-ga võrreldes, kuid statistiline olulisus saavutati ainult uuringus AUSTRI:

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | Salmeterool-FP (n = 5834) | Ainult FP (n = 5845) | Salmeterool-FP (n = 3107) | Ainult FP (n = 3101) |
| Astma ägenemisega uuritavate arv | 480 (8%) | 597 (10%) | 265 (9%) | 309 (10%) |
| Salmeterooli-FP/FP riskitiheduste arv (95% CI) | 0,787 (0,698; 0,888) | | 0,859 (0,729; 1,012) | |

Lapsed

Salflumix Easyhaler'it ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Salflumix Easyhaler'i ohutus ja efektiivsus ei ole selles noorte populatsioonis tõestatud.

Astma ravi flutikasoonpropionaati sisaldavate ravimitega raseduse ajal

Ühendkuningriigis viidi läbi vaatluslik retrospektiivne epidemioloogiline kohordiuuring, kus kasutati elektroonilisi terviseandmeid, et hinnata suurte kaasasündinud väärarengute riski pärast raseduse esimesel trimestril aset leidnud kokkupuudet ainult inhaleeritava FP-ga ja salmeterooli-FP-ga võrreldes FP-d mittesisaldava IKS-iga. Selles uuringus ei kasutatud võrdlust platseeboga.

Astma kohordis, mis hõlmas 5362 esimesel trimestril IKS-iga kokku puutunud rasedust, tuvastati 131 diagnoositud suurt kaasasündinud väärarengut; 1612 rasedat (30%) olid saanud FP-d või salmeterooli-FP-d ning nende kohta tuvastati 42 diagnoositud suurt kaasasündinud väärarengut.

Esimeseks eluaastaks diagnoositud suurte kaasasündinud väärarengute kohandatud šansisuhe oli 1,1 (95% CI: 0,5...2,3) FP-ga kokku puutunud vs. FP-d mittesisaldava IKS-iga kokku puutunud mõõduka astmaga naiste ja 1,2 (95% CI: 0,7...2,0) olulise kuni raske astmaga naiste puhul. Suurte kaasasündinud väärarengute riski erinevust ei tuvastatud ainult FP *versus* salmeterooli-FP kasutamise puhul raseduse esimesel trimestril. Suurte kaasasündinud väärarengute absoluutsed riskid astma raskuse kihtide lõikes jäid vahemikku 2,0...2,9 100 FP-ga kokku puutunud raseduse kohta, mis on võrreldav 15840 astmaraviga mitte kokku puutunud rasedust hõlmanud uuringu tulemustega (2,8 suurt kaasasündinud väärarengut 100 raseduse kohta) GPRD (*General Practice Research Database*) andmebaasi põhjal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mõlema toimeaine farmakokineetikat kirjeldatud eraldi.

Salmeterool

Salmeterool avaldab lokaalset toimet kopsukoosse ning seetõttu ei ole selle kontsentratsioon plasmas määrava tähtsusega. Salmeterooli farmakokineetika kohta on andmed puudulikud, kuna inhaleeritava terapeutilise annuse puhul on ravimi kontsentratsioon plasmas väike (ligikaudu 200 pikogrammi/ml või vähem)

Flutikasoonpropionaat

Ravimi manustamisel inhalatsiooni teel on flutikasoonpropionaadi ühe annuse absoluutne süsteemne biosaadavus tervetel inimestel 5...11%, sõltuvalt kasutatud inhalaatorist. Astma või KOKiga patsientidel on täheldatud inhaleeritava flutikasoonpropionaadi väiksemat süsteemset toimet.

Flutikasoonpropionaadi süsteemne imendumine vereringesse toimub peamiselt kopsude kaudu ning on esialgu kiire, seejärel aga kestmam. Ülejäänud osa inhaleeritud annusest võib alla neelata, kuid selle roll süsteemses toimes on minimaalne vähese vesilahustuvuse ja esmase maksapassaaži läbimise tõttu, mille tulemuseks on suukaudne biosaadavus alla 1%. Plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt inhaleeritava annuse suurendamisel.

Flutikasoonpropionaati iseloomustab kiire plasmakliirens (1150 ml/min), suur jaotusruumala püsi- ja faasis (ligikaudu 300 l) ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 8 tundi.

Seonduvus plasmavalkudega on 91%.

Flutikasoonpropionaadi eliminatsioon süsteemsest vereringest on väga kiire. See metaboliseeritakse suures osas tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 poolt inaktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks. Väljaheites on leitud ka teisi kindlakstegemata metaboliite.

Flutikasoonpropionaadi renaalne kliirens on ebaoluline. Alla 5% annusest eritub neerude kaudu põhiliselt metaboliitidena. Põhiosa annusest eritub roojaga metaboliitidena ja muutumatu kujul.

Lapsed

Salflumix Easyhaler'i ei soovitata kasutada alla 12-aastasel lastel. Salflumix Easyhaler'i ohutus ja efektiivsus ei ole selles noorte patsientide populatsioonis tõestatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi eraldi manustamise loomkatsetest saadud tulemustest omavad tähtsust inimesele vaid nende farmakoloogilise toime tugevnemisega seotud efektid.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on glükokortikosteroidide manustamine loomadele põhjustanud väärarengute teket (suulaelõhe, skeleti väärarengud). Ent soovitatud annuste kasutamisel ei ole nendel loomkatsete tulemustel tähtsust inimesele. Loomkatsetest salmeterooliga on ilmnenu embrüotoksiline toime vaid väga suurte annuste kasutamisel. Koosmanustamise järgselt suurenes rottidel nabavädi väärarengute ja kuklaluu mittetäieliku luustumise esinemissagedus annuste kasutamisel, mis on seotud teadaolevate glükokortikosteroididest tingitud arenguhäiretega. Salmeteroolksinafoadi ega flutikasoonpropionaadi puhul ei ole genotoksilist toimet täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalke).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis preparaat: 2 aastat.

Pärast fooliumkoti esmast avamist: 1 kuu (50/250 tugevus), 2 kuud (50/500 tugevus).

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida niiskuse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitmeannuseline pulberinhalaator sisaldab seitset plastikust komponenti ja roostevabast terasest vedru. Inhalaatori plastikmaterjalid on: polübutüleenitereftalaat, väikese tihedusega polüetüleen, polükarbonaat, stüreenbutadieen, polüpropüleen. Inhalaator on suletud fooliumkotikeses ja pakendatud pappkarpi koos kaitseümbrisega (polüpropüleen ja termoplast elastomeer) või ilma.

Pakendid:

1, 2 või 3 inhalaatorit, mis sisaldavad 60 annust. Koos kaitseümbrisega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mikrogrammi/250 mikrogrammi: 968318
50 mikrogrammi/500 mikrogrammi: 968418

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2019