

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dos, inhalationspulver, avdelad dos

Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dos, inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mikrogram/250 mikrogram:

Varje avdelad dos Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller:

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 250 mikrogram flutikasonpropionat.

Detta motsvarar en inhälerad dos på:

45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 233 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje avdelad dos innehåller 11,57 mg laktos (som monohydrat).

50 mikrogram/500 mikrogram:

Varje avdelad dos Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller:

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Detta motsvarar en inhälerad dos på:

45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 465 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje avdelad dos innehåller 11,33 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Vitt, homogent pulver.

Pulvret finns i en folieremsa i avdelade doser och inhäleras ur en lila torrpulverinhälator av plast.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Airflusal Forspiro är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Airflusal Forspiro är indicerad för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett $FEV_1 < 60 \%$ av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt

Airflusal Forspiro är endast avsedd för inhalation.

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Airflusal Forspiro ska användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare.

Dosen av Airflusal Forspiro ska anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Dosering

Rekommenderade doser:

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen eller

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

Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhaleda kortikosteroider.

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -agonist titreras till Airflusal Forspiro 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.

Airflusal Forspiro kan provas under kort tid som inledande underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår långvarig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och medelsvår eller svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall är den rekommenderade inledningsdosen 1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

När symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny undersökning göras för att bedöma om behandlingen kan trappas ner till enbart inhaleda 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 inhaleda flutikasonpropionat som inledande underhållsbehandling när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Airflusal Forspiro är inte avsett som inledande 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.

För doser som inte kan uppnås med Airflusal Forspiro finns andra salmeterol/flutikason-preparat i andra styrkor.

KOL

Vuxna:

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

Speciella patientgrupper:

Ingen dosjustering krävs hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Pediatrisk population:

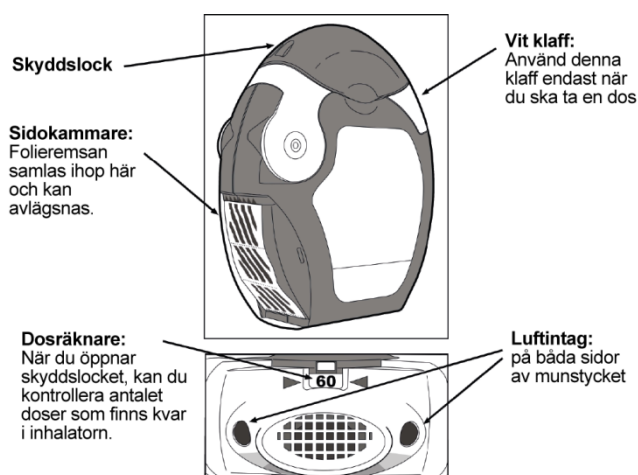
Airflusal Forspiro ska inte användas till barn.

Bruksanvisning:

Patienter ska visas hur inhalatorn ska användas och användningen ska kontrolleras regelbundet.

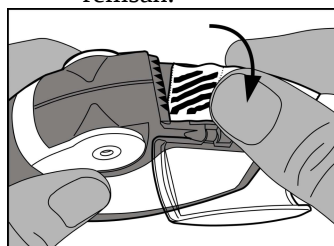
Inhalatorn innehåller 60 doser i pulverform i en hoprullad folieremsa. Inhalatorn har en dosräknare som räknar ner från 60 till 0 och visar hur många doser som finns kvar. När antalet kvarvarande doser är 10 eller mindre, anges siffrorna mot röd bakgrund.

Inhalatorn kan inte fyllas på – därför ska den kasseras när den är tom och ersättas med en ny inhalator.



Innan inhalatorn används

- Den genomskinliga luckan till sidokammaren ska öppnas.
- Stycket av folieremsa som finns i sidokammaren ska avlägsnas genom att försiktigt riva av hela remsan mot "tänderna" på kammarens sida. Se bilden nedan. Man får inte **dra eller rycka** i remsan.



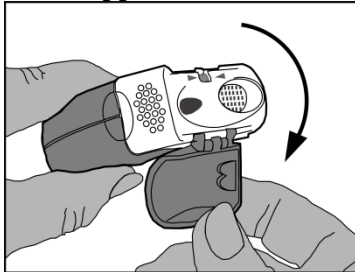
- Luckan till sidokammaren ska stängas och den använda folieremsa ska kasseras.
Obs: När inhalatorn används, kommer sidokammaren småningom att fyllas av använd folieremsa. Folieremsa märkta med **svarta linjer innehåller inget läkemedel**. Småningom kommer sifferförsedda avsnitt av folieremsa att synas i sidokammaren. **Fler än 2 avsnitt av**

folieremsan får inte samlas i sidokammaren. Annars kan inhalatorn stockas. Remsan ska rivas av försiktigt såsom bilden ovan visar och kasseras på ett säkert sätt.

Hur inhalatorn används

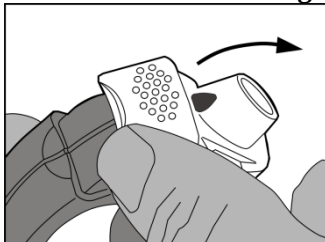
Inhalatorn ska hållas i handen såsom bilderna visar.

1. Öppna



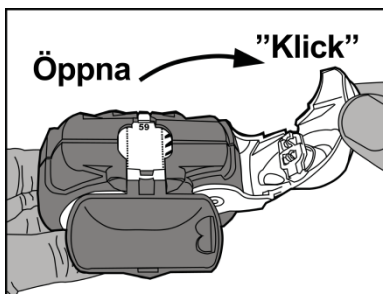
- **Skyddslocket ska öppnas nedåt** för att munstycket ska komma fram.
- Dosräknaren ska kontrolleras för att se hur många doser som finns kvar i inhalatorn.

2. Förbered doseringen

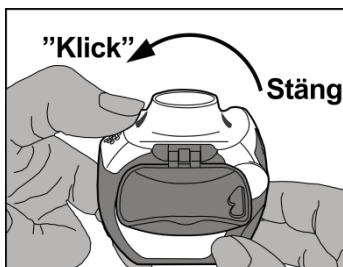


- Ändan av den **vita klaffen ska lyftas upp**. Sidokammaren ska vara stängd.

Obs: Den vita klaffen får öppnas endast när patienten är beredd att inhalera en dos av läkemedlet i inhalatorn. Om patienten leker med den vita klaffen kommer han/hon att förlora läkemedelsdoser.



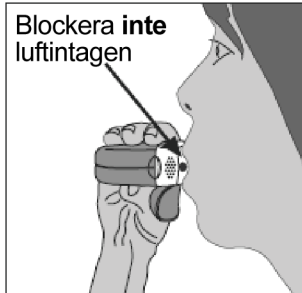
- **Öppna:** Den vita klaffen ska vridas till ytterläget ända tills ett klick hörs. Denna rörelse flyttar en ny läkemedelsdos i rätt position med siffran uppåt.



- **Stäng:** Sedan ska den **vita klaffen stängas helt** så att den går tillbaka i sitt ursprungsläge med ett klick. Nu är inhalatorn färdig för omedelbar användning.

3. Inhalera

- Patienten ska andas ut så mycket som känns bekvämt. Utandningen ska ske med munnen borta från munstycket. Patienten får **aldrig andas ut genom** inhalatorn, eftersom detta kan påverka doseringen.
- Inhalatorn ska hållas så att **skyddslocket pekar neråt**.
- Läpparna ska slutas tätt kring munstycket.
- Patienten ska andas in jämnt och djupt genom inhalatorn, inte genom näsan.



- Inhalatorn ska tas bort från munnen och **andan ska hållas i 5–10 sekunder** eller så länge som känns bekvämt.
- Patienten ska sedan andas ut långsamt, **men inte genom inhalatorn**.
- Skyddslocket ska stängas över munstycket.
- Munnen ska sköljas med vatten som sedan ska spottas ut. Detta minskar risken för svampinfektion i munnen och heshet.

Rengöring

- Utsidan av munstycket ska vid behov torkas av med en ren, torr duk.
- Inhalatorn får inte plockas isär för rengöring eller något annat ändamål!
- Inhalatordelarna får aldrig rengöras med vatten eller fuktiga dukar, eftersom fukt kan påverka doseringen!
- Nålar eller andra vassa föremål får aldrig stickas in i munstycket eller någon annan del av inhalatorn, eftersom inhalatorn kan skadas!

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försämrad sjukdom

Airflusal Forspiro är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Airflusal Forspiro ska inte påbörjas under astmaexacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

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

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 ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

När astmasymtomen är under kontroll kan en gradvis nedtrappning av dosen Airflusal Forspiro övervägas. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen salmeterol/flutikason ska användas (se avsnitt 4.2).

Patienter med KOL-exacerbationer ska vanligen behandlas med systemiska kortikosteroider. Därför ska patienter uppmanas att kontakta läkare om symtomen försvåras under behandling med Airflusal Forspiro.

Behandling med Airflusal Forspiro ska inte avbrytas plötsligt 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 inhaleda kortikosteroider ska Airflusal Forspiro 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 Airflusal Forspiro orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer, och en lätt övergående minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Airflusal Forspiro ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller benägenhet 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 övrig inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Airflusal Forspiro-behandlingen ska då omedelbart avbrytas. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ behandling ges vid behov.

De farmakologiska biverkningarna av β_2 -agonistbehandling 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 peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mera sällan 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 inhaleda kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför viktigt att patienten följs upp regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalationsform minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astman uppnås.**

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjuresuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjuresuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb dosminskning. Debutsymtomen är vanligen vaga och kan omfatta aptitlöshet, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar,

hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av kortikosteroider med systemisk effekt 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. Adekvat kortikosteroidbehandling bör alltid övervägas i dessa situationer. Bedömning av omfattningen av den nedsatta binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska 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).

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.

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

Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt ger en signifikant ökad systemisk exponering för 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 därför undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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 topiska kortikosteroider.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) kan vara vid särskild risk. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mera sällan 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 får långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger effektiv symtomkontroll av astman.**

Hjälpämnen

Airflusal Forspiro innehåller laktos upp till 11,57 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, 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 ska undvikas om inte tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -agonistbehandling. 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 hög första passagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner med flutikasonpropionat är därför osannolika.

En interaktionsstudie med friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (en mycket potent hämmare av cytokrom CYP3A4) 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 Cushings syndrom och binjuresuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie med friska frivilliga visades att den något mindre potent cytokrom P450 3A4-hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen med 150 % efter en engångsdos inhalerat flutikasonpropionat. Detta ledde till en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat, och måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationer ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potent 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 förekomst 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 och gav inte 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 plasmakoncentrationen för salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 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 -agonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Airflusal Forspiro om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat som ger adekvat symptomkontroll av astman användas.

Amning

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

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

En risk för ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Läkaren måste besluta om amningen eller behandlingen med Airflusal Forspiro ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Airflusal Forspiro har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Airflusal Forspiro 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 lett 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 ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska studier. Förekomsten för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Lunginflammation (hos KOL-patienter)	Vanliga ^{1,3,5}
	Bronkit	Vanliga ^{1,3}
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)	Sällsynta
	Andningssymtom (andnöd)	Mindre vanliga
	Andningssymtom (bronkospasm)	Sällsynta
	Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga ³
	Hyperglykemi	Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvärigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inkl psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga ¹
	Darrningar	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta ⁴
	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens

Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	Sällsynta
	Förmaksflimmer	Mindre vanliga
	Kärlkramp	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Nasofaryngit	Mycket vanliga ^{2, 3}
	Halsirritation	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga
	Sinuit	Vanliga ^{1, 3}
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1, 3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Frakturer	Vanliga ^{1, 3}
	Ledvärk	Vanliga
	Muskelvärk	Vanliga

¹ Rapporterades frekvent i placebogrupperna

² Rapporterades mycket frekvent i placebogrupperna

³ Rapporterades 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 dartringar, 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 Airflusal Forspiro ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg och sällsynt i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att salmeterol/flutikasonpropionat använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande svampmedel under fortsatt behandling med Airflusal Forspiro.

Pediatriska populationen

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och beteendestörningar, 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Data från kliniska studier angående överdosering med salmeterol/flutikasonpropionat saknas. Överdosering med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, diarréer, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Airflusal Forspiro 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 binjuresuppression. Detta kräver inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan kontrolleras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med inhalerat flutikasonpropionat: 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 avsnitt 4.4 risk för binjuresuppression.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika.

ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Airflusal Forspiro 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".

Den bronkdilaterande effekten av salmeterol varar längre än effekten av rekommenderade doser av konventionella kortverkande β_2 -agonister, d.v.s. minst 12 timmar.

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 studier vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 vuxna och ungdomar med långvarig astma jämfördes effekt och säkerhet av salmeterol/flutikasonpropionat med behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) 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/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

Välkontrollerad astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart inhalerad kortikosteroid. Behandlingstiden för 50 % av deltagarna att uppnå en första välkontrollerad vecka var 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I subgruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visade:

Andel patienter som uppnådde välkontrollerad (WC)* och totalkontrollerad (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 (≤ 500 mikrogram BDP eller liknande dagligen)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medeldos ICS (> 500–1000 mikrogram BDP eller liknande dagligen)	62 %	29 %	47 %	16 %
Sammanställda resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

ICS = inhalerade kortikosteroider, SABA = kortverkande β_2 -agonister, BDP = beklometasondipropionat, FP = flutikasonpropionat

* Välkontrollerad astma; ≤ 2 dagar med symptom score över 1 (symptom score 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen), eller tillfällig användning av kortverkande β_2 -agonist under ≤ 2 dagar och ≤ 4 tillfällen/vecka, eller lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad behandling.

** Totalkontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande β_2 -agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad behandling.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som inledande underhållsbehandling till patienter med medelsvår långvarig astma, när det är viktigt att få en snabb symptomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad studie i parallella grupper med 318 patienter från 18 år med långvarig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen

(dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor i upp till 14 dagar ger en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (darrningar 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]; muskelkramper 6 [3 %] mot 1 [< 1 %] och en liknande förekomst av biverkningar i samband med inhalerade kortikosteroider (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 ringa ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör beaktas om en dubbling av Airflusal Forspiro-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (högst 14 dagar).

Kliniska studier vid KOL

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilatorer) på $FEV_1 < 60$ % av förväntat normalvärde randomiserades till dubbelblind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-behandling tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilatorer och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårs överlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Det primära resultatmåttet var minskad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
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 enskilda komponenter (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

FP = flutikasonpropionat, KI = konfidensintervall

¹ Icke-signifikant p-värde efter justering för 2 interimsanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor.

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

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

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

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

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

Placebokontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vid behovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, replikatstudier i parallella grupper i vilka effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 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 medelsvåra/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV1 50 % mindre än förväntat och exacerbationer i anamnesen. Medelsvåra/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusvård.

Studierna hade en inkörningsperiod på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 för att standardisera KOL-behandlingen och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienterna randomiserades 1:1 till salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 (totalt ITT $n = 776$) eller salmeterol (totalt ITT $n = 778$). Före inkörningsperioden avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidiga inhalede 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/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av medelsvåra/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 respektive 1,53 per patient per år, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58–0,83, $p < 0,001$). SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per patient per år, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58–0,83, $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första medelsvåra/svåra exacerbationen, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och FEV1 på morgonen före dosering) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre förekomst lunginflammationer och kända biverkningar (candidainfektion och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Lunginflammationsrelaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade förekomsten av rapporterade lunginflammationer med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som förekomsten som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram 2 gånger dagligen i TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

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 inhalede 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 inhaled kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhaled kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhaled kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhaled 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)
Sammanstatta effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
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)	

Pediatrisk population:

I studien SAM101667 med 158 barn i åldrarna 6 till 16 år med symtomatisk astma, var kombinationen av salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symtomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 257], som behandlades antingen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 eller med salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram två gånger dagligen. Bägge behandlingsarmarna upplevde en 14 % ökning av toppexpirationsflödet samt förbättrad symtompoäng och vid behovsanvändning av salbutamol. Det fanns inga skillnader mellan de två behandlingsarmarna. Det fanns inga skillnader i säkerhetsparametrar mellan de två behandlingsarmarna.

I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 203] med bestående astma och som var symtomatisk på inhaled kortikosteroid. Barnen randomiserades i parallella studiegrupper och säkerhet var det primära målet. Barnen fick antingen salmeterol/flutikasonpropionat (50/ 100 mikrogram) eller enbart flutikasonpropionat (100 mikrogram) två gånger dagligen. Två barn på salmeterol/flutikasonpropionat och fem barn på flutikasonpropionat avbröt på grund av förvärrad astma. Efter 12 veckor hade inga barn i någon av behandlingsgrupperna onormalt låg 24 timmars urinkortisolutsöndring. Det fanns inga andra skillnader i säkerhetsprofilen mellan behandlingsarmarna

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 inhaled flutikasonpropionat och salmeterol-

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

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhalerade 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 inhalerat 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. Vidare 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:

Absorption:

Den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos inhalation av flutikasonpropionat hos friska personer varierar 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 absorberingen 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 1 % på grund av låg vattenlöslighet och hög första passage-metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhalerad dos.

Distribution:

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (cirka 1150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar.

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Metabolism:

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av cytokrom P450 CYP 3A4-enzym till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Eliminering:

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för användning hos människor som framkommit vid djurstudier, där salmeterolxinafoat och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter som orsakas av förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier med djur har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). Dessa resultat av djurstudier förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier har visat embryo/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade förekomsten av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoidinducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastinhalator som innehåller en OPA/Al/PVC-Al-folieremsa med 60 avdelade doser pulverblandning.

Förpackningsstorlekar

1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 10 inhalatorer som innehåller 60 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49081

49082

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-01-09

Datum för den senaste förnyelsen: 2018-12-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-04-19