

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flusacomb 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

Flusacomb 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild inhalation ger en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) på 47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 231 mikrogram eller 460 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avdelad dos på 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 250 mikrogram eller 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje avgiven dos innehåller 12 mikrogram laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Rubinerad-vit plastinhalator för engångsbruk som innehåller en blisterremsa med 60 regelbundet placerade blister. Varje blister innehåller vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Flusacomb är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Flusacomb 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

Dosering

Administreringsväg: Användning för inhalation

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

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan av Flusacomb och för att säkerställa att doseringen endast ändras enligt läkarens anvisningar.

Dosen av Flusacomb 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 ordinerar.

Rekommenderade doser

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

En inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen
eller
En inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen

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

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -agonist titreras till Flusacomb givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen på kvällen vid nattliga symtom, respektive på morgonen till de patienter som har mest symtom under dagtid.

Salmeterol/flutikasonpropionat kan provas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar från 12 år med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av snabbverkande "vid behovs"-inhalator och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos på en inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen (andra kombinationsprodukter med fast dos som innehåller salmeterol och flutikasonpropionat måste användas för att erhålla dosen 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat). När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhaled kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med initial underhållsbehandling med enbart inhaled flutikasonpropionat när en eller två kriterier för astmans svårighetsgrad saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Flusacomb är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Produkt i styrkan 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhaled kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombinationsbehandling ges till patienter med svår astma.

Pediatrisk population

Flusacomb ska inte användas hos barn under 12 år.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Vuxna:

En inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Bruksanvisning för inhalatorn

1. Patienten ska hålla inhalatorn i ena handen och lägga den andra handens tumme på tumgreppet. Patienten ska trycka tumgreppet bort från sig själv så långt det går tills ett klick hörs. Ett litet hål i munstycket har nu öppnats.
2. Patienten ska hålla inhalatorn med munstycket mot sig och föra frammatningsspaken bort från munstycket så långt det går – ett klick hörs. En dos av läkemedlet är nu klar att inhaleras från munstycket.
3. Varje gång spaken dras fram öppnas ett blister inuti inhalatorn och en pulverdosa blir klar att inhaleras. Patienten ska inte leka med frammatningsspaken eftersom detta öppnar blister och läkemedel slösas bort.
4. Innan patienten andas in en dos från inhalatorn, ska patienten hålla inhalatorn borta från munnen och andas ut så djupt som det känns bekvämt. Patienten ska aldrig andas ut genom munstycket.
5. Patienten ska därefter föra munstycket till läpparna och andas in jämnt och djupt genom inhalatorn, inte genom näsan.
6. Patienten ska ta bort inhalatorn från munnen och hålla andan i ca 10 sekunder eller så länge som känns bekvämt.
7. Patienten ska andas ut långsamt.
8. Efter varje inhalation ska patienten skölja munnen med vatten och spotta ut det. Detta kan minska risken för svampinfektion och heshet.
9. Patienten ska stänga inhalatorn genom att föra tumgreppet mot sig så långt det går – ett klick hörs. Frammatningsspaken har nu automatiskt återgått till sitt ursprungsläge.
10. Inhalatorn är nu klar att användas på nytt.

En dosräknare på ovensidan av inhalatorn visar hur många doser som finns kvar. Dosräknaren räknar ner till 0 och numren 5 till 0 är markerade med rött för att varna att endast några doser är kvar. När dosräknaren visar 0 är inhalatorn tom.

Rengöring av inhalatorn

Torka av munstycket till Flusacomb-inhalatorn med en torr duk.

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

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

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

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

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

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

När astmasymtomen är under kontroll kan man överväga en gradvis nedtrappning av Flusacomb-dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas (se avsnitt 4.2).

För KOL-patienter med exacerbationer är behandling med systemiska kortikosteroider vanligtvis indicerat. Patienter ska instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Flusacomb.

Behandling med Flusacomb ska inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning ska 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 Flusacomb 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 Flusacomb orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Flusacomb ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

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

Paradoxal bronkospasm

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

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

Systemiska kortikosteroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Denna påverkan är mindre trolig än vid orala kortikosteroider. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, 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 regelbundet och att dosen av**

kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astman uppnås.

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemiska kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurebarksreserv 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 binjurebarksfunktion ska alltid beaktas vid akuta- och elektiva situationer som troligen orsakar stress för patienten. I dessa situationer ska adekvat kortikosteroidbehandling övervägas. Omfattningen av den försämrade 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.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar fortsatt 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 av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbningar

Synrubbningar kan förekomma vid systemisk och topikal 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 som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Pediatrik population

Barn och ungdomar < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga

doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

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

Hjälpämnen

Flusacomb innehåller laktosmonohydrat upp till 12 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 -adrenerga blockerare kan försvaga eller förhindra effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β -blockerare ska undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid behandling med β_2 -agonist. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

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

Flutikasonpropionat

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

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

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

Salmeterol

Potent CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram oralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en

signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i $C_{\max}$ och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

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

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

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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/flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Behandling med Flusacomb ska endast övervägas under graviditet då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor ska alltid den lägsta effektiva dosen av flutikasonpropionat användas som behövs för adekvat kontroll av astmasymtom.

Amning

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flusacomb har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, såvida inte biverkningar som dimsyn uppstår.

4.8 Biverkningar

Eftersom Flusacomb innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förekomma som vid enskild användning av respektive läkemedel.

Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar.

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

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni (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 (dyspné)	Mindre vanliga
	Andningssymtom (bronkospasm)	Sällsynta
	Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga ³
	Förhöjda blodglukosnivåer	Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Ångest	Mindre vanliga
	Sömnstörningar	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inkl. psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga ¹
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta ⁴
	Dimsyn	Ingen känd frekvens ⁴
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	Sällsynta
	Förmaksflimmer	Mindre vanliga
	Kärlkramp	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg 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}
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

1. rapporteras som frekvens vanliga i placebogruppen

2. rapporteras som frekvens mycket vanliga i placebogruppen

3. rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie

4. se avsnitt 4.4

5. se avsnitt 5.1

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

Akut

Akut inhaleda doser som vida överstiger rekommenderade doser kan leda till tillfällig suppression av binjurebarken. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurebarksfunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation

Binjurebarksfunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När binjurebarksfunktionen är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhaleda kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Flusacomb fortsätta i lämplig dos för symtomkontroll.

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

Flusacomb 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 sekundära bindningsställe (exo-site).

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat

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

Klinisk effekt och säkerhet

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol/flutikasonpropionat mot 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.

Sammanfattning av studieresultaten:

Antal patienter (i procent) 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/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %

Medeldos ICS (> 500–1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

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

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

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

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial behandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symtomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppstudie, med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig 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 14 dagar, ger en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor; 1 patient [1 %] mot 0, palpitationer; 6 [3 %] mot 1 [$< 1\%$], muskelkramper; 6 [3 %] mot 1 [$< 1\%$], och en liknande incidens av inhalerade kortikosteroidrelaterade biverkningar (t.ex. candidainfektion i munhåla; 6 [6 %] mot 16 [8 %], heshet; 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos om dagen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i beaktande om en dubbling av salmeterol/flutikasonpropionatdosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar)

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska studier vid KOL

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol Diskus 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på $FEV_1 < 60\%$ av förväntat normalvärde randomiserades till dubbelblind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling (kurer) med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/ flutikasonpropionat 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)	N/A	0,879 (0,73–1,06)	1,060 (0,89–1,27)	0,825 (0,68–1,00)
p-värde		0,180	0,525	0,052 ¹

Hazard Ratio salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77–1,13) 0,481	0,774 (0,64–0,93) 0,007	N/A
--	-----	-------------------------------	-------------------------------	-----

1. Ej signifikant p-värde, kontrollerat i två interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor
KI = konfidensintervall

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

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

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

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

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

Placebokontrollerade kliniska studier över 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andnöd samt minskar vidbehovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier 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 måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV₁ 50 % mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en run-in period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick salmeterol/ FP 50/250 mikrogram för att standardisera KOL-terapin och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 mikrogram (totalt ITT n = 776) eller salmeterol (totalt ITT n = 778). Innan run-in, avbröt

patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidig inhalerade långverkande bronkdilaterare (β_2 -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala β_2 -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 och 1,53 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider, FEV₁-värde före morgondos) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända bieffekter (candidiasis och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumoni-relaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade incidensen av rapporterade pneumonier med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som incidensen som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två 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 inhalerade kortikosteroider vid baslinjen.

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

En 26 veckor lång multicenterstudie utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterolflutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien). Till studien rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med studien var att fastställa om tillägg av långverkande β -agonist till inhalerad kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studien var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrast 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. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudien AUSTRI

	AUSTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)
Sammansatta effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a	
Död	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33
Endotrakealtub	0	2

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

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs statistiskt signifikant kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterolflutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat:

	AUSTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	0 787 (0,698; 0,888)	

Pediatrisk population

Flusacomb ska inte användas hos barn under 12 år. Säkerhet och effekt av Flusacomb har inte fastställts för denna åldersgrupp.

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationell kohortstudie där man använde sig av elektroniska patientjournaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och/eller inhalerat 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 kvinnor med måttlig astma, för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som exponerats för andra inhaleda kortikosteroider (inte flutikasonpropionat) 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 i de olika grupperna 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 flutikasonpropionatexponerade 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 missbildningshändelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer har därför ingen betydelse vid förutsägande av terapeutisk effekt. Endast begränsade farmakokinetiska data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat

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

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Det kan hända att en del av den inhaleda dosen vid slutet av en inhalation sväljs men det bidrar endast till en låg systemexponeringen. Den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och högggradig första passage-metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

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

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

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

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

Pediatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analys som använder data från 9 kontrollerade kliniska studier med olika enheter (diskus, inhalationsspray) vilka inkluderade 350 patienter med astma i åldrarna 4–77 år (174 patienter 4 till 11 års ålder) en högre systemisk exponering av flutikasonpropionat sågs efter behandling med salmeterol-flutikasonpropionat Diskus 50/100 jämfört med flutikasonpropionat Diskus 100.

Geometriskt medelvärde Ratio (90 % KI) för salmeterol/flutikasonpropionat jmf flutikasonpropionat Diskus. Jämförelse i populationerna barn och ungdom/vuxna.

Behandling (test jmf. ref))	Population	AUC	C_{max}
<i>Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100</i>	<i>Barn (4–11 år))</i>	<i>1,20 [1,06–1,37]</i>	<i>1,25 [1,1–1,41]</i>
<i>Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100</i>	<i>Ungdomar/vuxna (≥ 12 år)</i>	<i>1,52 [1,08–2,13]</i>	<i>1,52 [1,08–2,16]</i>

Flusacomb ska inte användas hos barn under 12 år. Säkerhet och effekt av Flusacomb har inte fastställts för denna åldersgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Används inom 1 månad efter öppnande av foliepåsen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

50/250 mikrogram/dos:

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Öppnad produkt ska förvaras vid högst 25 °C.

50/500 mikrogram/dos:

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flusacomb tillhandahålls i rubinröd-vit engångsinhalator av plast. Inhalatorn innehåller en blisterremsa med 60 blister. Ett blister består av formfolie med 3 skikt (OPA/ALU/PVC) och en övre löstagbar folie (papper/PET/ALU/HSL). Inhalatorn är förpackad i en påse av laminerad aluminiumfolie. Den laminerade aluminiumfoliepåsen består av 4 skikt (PET/PE/Alu-folie/PE).

Plastinhalatorn är förpackad i en kartong som innehåller:
1 x 60 doser eller 3 x 60 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Från inhalatorn frigörs pulver som inhaleras i lungorna. Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar. Detaljerad bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/250 mikrogram/dos: 62463
50 mikrogram/500 mikrogram/dos: 62462

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-03-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-10