

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avdelad dos Flusalia innehåller:

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

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

Hjälpämne med känd effekt:

Flusalia 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller 24,677 mg laktos.

Flusalia 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller 24,427 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Flusalia innehåller två läkemedel förpackade i två blisterbubblor i endosfolieremсор (dubbelblister). Dessa förvaras i inhalationsenheten Elpenhaler.

Folien skyddar inhalationspulvret från påverkan av den omgivande luften.

Varje dos är avdelad i ett dubbelblister.

Varje kartong innehåller en inhalationsenhet Elpenhaler med 60 dubbelblister.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flusalia är endast indicerat för vuxna.

Astma

Flusalia är indicerad för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (långverkande beta-2-agonist och inhalationssteroid) är lämplig:

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och "vid behovs"-medicinering med inhalerad kortverkande beta-2-agonist

eller

- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Dosen ska 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 kortikosteroider. Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande beta-2-stimulerare titreras till Flusalio givet en gång dagligen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Flusalio skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Vid förskrivning till astmatiker bör det beaktas att flutikasonpropionat är lika effektivt som andra inhalationssteroider vid ungefär halva dagliga dosen uttryckt i mikrogram. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av beta-agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna:

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

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

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat som en initial underhållsbehandling när ett eller två kriterier för svårighetsgraden saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Flusalio är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Flusalio i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

För doseringar som inte kan uppnås med Flusalio, så finns andra salmeterol/flutikason-produkter i andra styrkor tillgängliga.

KOL

Vuxna:

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

Speciella patientgrupper:

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

Barn och ungdomar

Flusalio ska inte användas av barn eller ungdomar.

Administreringssätt

Flusalio är endast avsett att användas för inhalation.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av astma följer normalt ett stegvis avpassat program och patientens terapivar skall följas kliniskt och med lungfunktionsprov.

Flusalio är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare skall användas. Patienten skall instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

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

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

Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtom tyder på försämrad kontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas. När ordinerad dos av Flusalio inte ger adekvat behandlingseffekt, bör patienten också kontakta läkare för ny medicinsk bedömning.

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

Ökad dosering av kortikosteroider bör övervägas vid behandling av astma eller KOL.

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

Som med övriga inhalerade kortikosteroider skall Flusalio ges med försiktighet till patienter med lungtuberkulos.

I sällsynta fall kan Flusalio ge upphov till hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Flusalio skall därför ges med försiktighet till patienter med svårare kardiovaskulär sjukdom, rytmrubbningar i hjärtat, diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

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

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning omedelbart efter dosering. Flusalio-behandlingen skall då omedelbart avbrytas. Patienten skall bedömas och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

Flusalio innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Försiktighet bör iakttas vid överföring av patienter till Flusalio, särskilt om försämrad binjurefunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling kan misstänkas.

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

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

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

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

I TORCH-studien förelåg en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (särskilt pneumoni och bronkit) hos patienter med KOL som fick salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen jämfört med placebo såväl som i studierna SCO40043 och SCO1000250 som jämförde den lägre icke-godkända KOL-dosen av

salmeterol/flutikasonpropionat, 50/250 mikrogram två gånger dagligen med enbart salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen (se avsnitt 4.8 och 5.1). En liknande incidens av pneumoni i gruppen salmeterol/flutikasonpropionat sågs i alla studier. Den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling i TORCH hade äldre patienter, patienter med ett lägre BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) och patienter med mycket svår sjukdom ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ av beräknat normalvärde). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni och andra nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på dessa infektioner och exacerbationer ofta sammanfaller. Om en patient med svår KOL haft pneumoni bör behandlande läkare göra en ny bedömning av behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat.

Data från en stor klinisk prövning (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller mortalitet ökade hos afroamerikaner, när salmeterol används jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Det är inte känt om detta beror på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter av svart afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men söka läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller förvärras under behandling med Flusalio.

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 bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Både selektiva och icke-selektiva betablockerare skall undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan ha en potentiellt 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 P450 3A4 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 P450 3A4-hämmande läkemedel) 100 mg två 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 nedsatt binjurefunktion har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol ökade exponeringen med 150 % efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itrakonazol förväntas också öka den systemiska expositionen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Försiktighet bör därför iakttas och långtidsbehandling med denna typ av läkemedel bör om möjligt undvikas.

Salmeterol

Potenta CYP3A4-hämmare

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

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

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

Måttliga CYP 3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram två gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistiskt 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 biverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av salmeterol eller flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av beta-2-agonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

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

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens, (kan inte fastställas utifrån tillgänglig data). Frekvenserna har härletts från kliniska försöksdata. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni	Vanliga ^{1, 3, 5}
	Bronkit	Vanliga ^{1, 3}

Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Andningssymtom (dyspné) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Sällsynta Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Förhöjda blodglukosnivåer	Vanliga ³ Sällsynta ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter och beteendestörningar, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt, glaukom	Sällsynta ⁴
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Angina pectoris	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga ^{2,3} Mindre vanliga Vanliga Vanliga ^{1,3} Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1,3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Traumatiska frakturer Artralgi Myalgi	Mindre vanliga Vanliga ^{1,3} Vanliga Vanliga

¹ Rapporteras också frekvent i placebogrupperna² Rapporteras också mycket frekvent i placebogruppen³ Rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie⁴ Se avsnitt 4.4⁵ Se avsnitt 5.1

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av beta-2-agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom gurgling med vatten efter användning av produkten. Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Flusalio.

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, nedsättning av binjurefunktionen, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdosering

Data från kliniska studier angående överdosering med Flusalio saknas. Överdosering med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är tremor, huvudvärk och takykardi. Lämpliga antidoter är kardioselektiva betablockerande preparat som skall användas med försiktighet hos patienter med känd bronkospasm i anamnesen. Om behandling med Flusalio måste avbrytas på grund av överdosering av beta-agonistkomponenten bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi uppträda och kaliumbehandling bör övervägas.

Akut: Akut inhalation av flutikasonpropionatdoser utöver dem som rekommenderas kan leda till temporär nedsättning av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdos med flutikasonpropionat i inhalation: Se avsnitt 4.4: risk för nedsättning av binjurefunktionen. Det kan då bli nödvändigt att kontrollera binjurefunktionen. Om överdosering skett med flutikasonpropionat kan behandling med Flusalio fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.

ATC-kod: R03AK06

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma

I en tolv månaders studie (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control) på 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol/flutikasonpropionat mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid, ICS (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 individuell välkontrollerad vecka 16 dagar i behandlingsgruppen med salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagars behandling för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

Antal patienter (i procent) som uppnådde *Välkontrollerad (VK) och **Totalkontrollerad (TK) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/flutikasonpropionat		Flutikasonpropionat	
	VK	TK	VK	TK
Inga ICS (enbart SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lågdos ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller liknande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medeldos ICS (500–1 000 mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

**Välkontrollerad astma, tillfälliga symtom eller tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist eller lungfunktion mindre än 80 % av beräknat normalvärde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.*

***Totalkontrollerad astma; inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat normalvärde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.*

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram två gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling 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 parallellgruppsstudie, med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av två inhalationer två gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat i två veckor. Studien visade att en dubblering av inhalationerna av varje styrka av salmeterol/flutikasonpropionat i upp till 14 dagar ger en liten ökning av beta-agonistrelaterade biverkningar (tremor: 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer: 6 [3 %] mot 1 [<1 %]; muskelkramp: 6 [3 %] mot 1 [<1 %]) och en liknande incidens av inhalerade kortikosteroidrelaterade biverkningar (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg: 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet: 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med en inhalation två gånger dagligen. Den lilla ökningen av beta-agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubblering av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat 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 50/500 mikrogram två gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) 500 mikrogram två 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 dubbel-blindmedicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter 3 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)	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/FP 50/500 vs aktiva substanser (KI)	N/A	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	N/A
P-värde		0,481	0,007	
¹ Ej signifikant P-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankingsanalys 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 $p \leq 0,05$.

Antal patienter som dog inom 3 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 behandling med salmeterol, FP och placebo (i medeltal för gruppen med salmeterol/flutikasonpropionat 0,85 jämfört med 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 med placebo, 12 % jämfört med salmeterol (95 % KI: 5 % till 19 %, $p = 0,002$) och 9 % jämfört med FP (95 % KI: 1 % till 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol och FP reducerade signifikant antalet exacerbationer jämfört med 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 med placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren 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 FP 1,2 enheter ($p = 0,017$). En minskning med 4 enheter anses som kliniskt relevant.

Under 3-årsperioden uppskattades sannolikheten att pneumoni skulle rapporteras som biverkning till 12,3 % för placebo, 13,3 % för salmeterol, 18,3 % för FP och 19,6 % för salmeterol/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 sannolikheten för benfraktur (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 under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet 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 två gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram två 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/flutikasonpropionat 50/250 öppet för att standardisera KOL-terapin och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 till salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 (totalt ITT n=776) eller salmeterol (totalt ITT n=778). Innan run-in avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av konkurrerande inhalerade långverkande bronkdilaterare (beta2-agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala beta2-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 respektive 1,53 per patient per år, rate ratio 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per patient per år, rate ratio 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationen, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och fördosering på morgonen FEV₁) 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 två gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumonirelaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) 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.

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART är en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper som pågick under 28 veckor i USA. 13 176 patienter randomiserades till salmeterol (50 mikrogram två gånger dagligen) och 13 179 patienter till placebo som tillägg till sin vanliga astmabehandling. Patienter inkluderades om de var 12 år eller äldre, med astma och pågående astmabehandling (men inte en långverkande beta-agonist, LABA). Utgångsvärdet av inhalationssteroidanvändning angavs vid studiens början, men användning av inhalationssteroid var inget krav i studien. Primära effektvariabler i SMART kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd.

Patientgrupp	Antal primära endpointhändelser/antal patienter		Relativ risk
	salmeterol	placebo	(95 % konfidensintervall)

Alla patienter	50/13 176	36/13 179	1,41 (0,91, 2,14)
Patienter som använder inhalerade steroider	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66, 2,23)
Patienter som inte använder inhalerade steroider	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87, 2,93)
Afro-amerikanska patienter	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54, 10,90)

(Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 %-nivån.)

Viktiga fynd i SMART när inhalationssteroid användes som utgångsvärde ('at baseline'): sekundära effektvariabler (endpoint-variabler)

	Antal sekundära endpointhändelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Andningsrelaterade dödsfall			
Patienter som använder inhalerade steroider	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69, 5,86)
Patienter som inte använder inhalerade steroider	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88, 5,94)
Astmarelaterade dödsfall och livshotande tillstånd kombinerat			
Patienter som använder inhalerade steroider	16/6 127	13/6 138	1,24, (0,60, 2,58)
Patienter som inte använder inhalerade steroider	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10, 5,22)
Astmarelaterade dödsfall			
Patienter som använder inhalerade steroider	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30, 6,04)
Patienter som inte använder inhalerade steroider	9/7 049	0/7 041	*

*=kunde inte beräknas på grund av att inga händelser inträffade i placebogruppen. Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 %-nivån. Sekundära effektvariabler i tabellen uppnådde statistisk signifikans i hela populationen. Sekundära effektvariabler kombinerade alla dödsfall eller livshotande tillstånd, alla dödsfall eller alla sjukhusvistelser som inte nådde statistisk signifikans i hela populationen.

Verkningsmekanism:

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

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) beta-2-adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

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

Flutikasonpropionat:

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig inhalation av salmeterol och flutikasonpropionat medför likartad farmakokinetik som när substanserna inhaleras var för sig. Ur farmakokinetisk synvinkel kan därför substanserna bedömas var för sig:

Salmeterol:

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

Flutikasonpropionat:

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5–11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används.

Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

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

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

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP3A4-enzym 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I djurförsök har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar. De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat. 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.

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

En tvåfärgad platenhet innehållande 60 aluminium/aluminiumblister med två blisterbubblor i varje, förpackade i en kartong tillsammans med bipacksedeln. Varje dubbelblister innehåller en (1) dos av läkemedelskombinationen.

Förpackningsstorlek: 60 doser.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

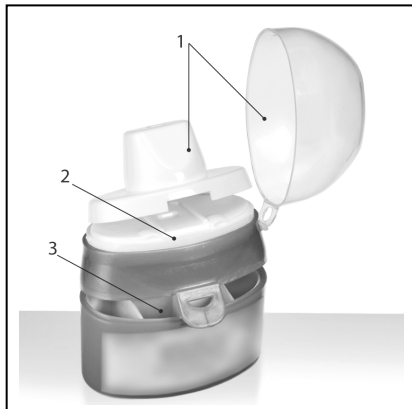
För att säkerställa korrekt administration av läkemedlet ska patienten instrueras i användning av inhalatorn av en läkare eller annan sjukvårdspersonal.

BRUKSANVISNING FÖR OCH HANTERING AV Elpenhaler

Följande är en patientinstruktion för korrekt inhalation av de två läkemedlen (salmeterol och flutikason) som är förpackade i de två blisterbubblorna i endosremsan (dubbelblistret) som förvaras i Elpenhaler.

BESKRIVNING

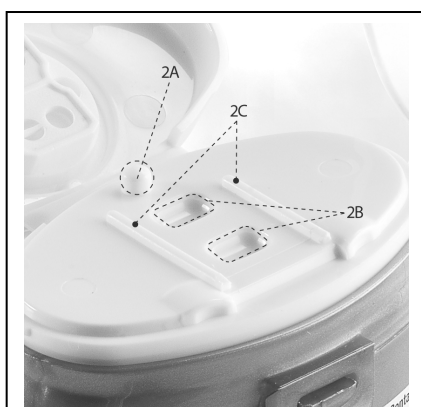
Elpenhaler är en enhet för samtidig inhalation av två läkemedel i form av pulver. Läkemedlen bildar en läkemedelskombination. Varje läkemedel är förpackat separat i en av de två blisterbubblorna i det specialutformade dubbelblistret. Dubbelblistret innehåller en (1) dos av läkemedelskombinationen.



Elpenhaler består av 3 delar:

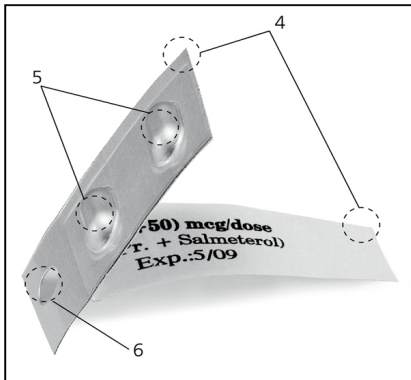
- Munstycket med skyddslocket **(1)**.
- Ytan **(2)** som dubbelblistret placeras på (stödytan).
- Behållaren **(3)** där dubbelblistret förvaras.

De tre delarna är sammankopplade och kan öppnas separat.



Stödytan består av:

- En fästpunkt **(2A)** där dubbelblistret fästs.
- Två nedsänkningar **(2B)** där remsans två blisterbubblor placeras.
- Två skenor **(2C)** som håller fast dubbelblistret i rätt läge på stödytan.



Dubbelblistret innehåller:

- Två folieblad (4)
- Två blisterbubblor (5), en som innehåller salmeterol och den andra flutikasonpropionat.
- Ett hål (6).

ANVÄNDNING AV Elpenhaler

A. Förbereda enheten



- Öppna behållaren, ta ut ett dubbelblister och stäng behållaren igen.



- Ta av skyddslocket helt från munstycket.
- Lås upp och skjut munstycket bakåt för att blotta stödytan.
- Håll dubbelblistret med den glansiga sidan uppåt.
- Placera dubbelblistret på fästpunkten på stödytan. Genom att trycka lätt fäster du dubbelblistret ordentligt på fästpunkten.
- De två blisterbubblorna på remsan passar in i håligheter på stödytan och hållarna håller fast dubbelblistret i rätt läge.
- Stäng munstycket och dra bort den utstickande delen av dubbelblistret. Dosen kan nu inhaleras. Dra inte bort den utstickande delen av dubbelblistret förrän precis före inhalationen.

B. Inhalation av dosen



Håll undan enheten från munnen.

- Andas ut helt. Var noga med att inte andas ut på munstycket på enheten.
- Placera Elpenhaler i munnen med läpparna tätt runt munstycket.
- Andas in djupt och långsamt genom munnen (och inte genom näsan) tills lungorna är fyllda.
- Håll andan i cirka 5 sekunder eller så länge som du kan och avlägsna samtidigt enheten från munnen.
- Andas ut och fortsätt att andas normalt.



- Öppna munstycket. Du ser att du har andats in allt pulvret och att blisterbubblorna på dubbelblistret är tomma.
- Avlägsna det tomma dubbelblistret och fortsätt till steg C.

C. Rengöra enheten

- Efter varje användningstillfälle torkar du av munstycket och stödytan med en torr duk eller en torr pappersservett. Använd inte vatten för att rengöra enheten.
- Stäng munstycket och sätt tillbaka skyddslocket.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95, Marathonos Ave., 190 09 Pikermi Attica
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/ 250 mikrogram/dos: 45485
50 mikrogram/ 500 mikrogram/dos: 45486

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-05-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN
2013-05-03