

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol/Fluticasone Neutec 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 43 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 432 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avdelad dos på 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje avgiven dos innehåller cirka 13 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Inhalator av formgjuten plast som innehåller en folieremsa med 60 regelbundet placerade blister. Varje blister innehåller en avdelad dos med vitt till benvitt inhalationspulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Salmeterol/Fluticasone Neutec är avsett för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Salmeterol/Fluticasone Neutec är avsett 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

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Salmeterol/Fluticasone Neutec ska användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen 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 β_2 -agonist titreras till Salmeterol/Fluticasone Neutec givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ska dosen ges på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

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

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen

Salmeterol/Fluticasone Neutec kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos på 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. 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 använt som initial underhållsbehandling när en eller två av kriterierna för svårighetsgrad saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter.

Salmeterol/Fluticasone Neutec är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Salmeterol/Fluticasone Neutec i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Pediatrisk population

Salmeterol/Fluticasone Neutec rekommenderas inte för barn under 12 år. Säkerhet och effekt för Salmeterol/Fluticasone Neutec för barn under 12 år har inte fastställts.

KOL

Vuxna:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen

Speciella patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion.

Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Administreringssätt:

För inhalation.

Instruktion

Salmeterol/Fluticasone Neutec måste användas på rätt sätt för att behandlingen ska vara effektiv. Alla patienter ska instrueras att noggrant läsa bipacksedeln och följa de instruktioner för användning av läkemedlet som beskrivs i bipacksedeln. Alla patienter måste utbildas av hälso- och sjukvårdspersonal i hur Salmeterol/Fluticasone Neutec ska användas, särskilt om det är första gången patienten använder denna inhalator. Detta görs för att säkerställa att patienten vet hur inhalatorn används på rätt sätt.

Salmeterol/Fluticasone Neutec används i tre enkla steg som beskrivs nedan:

1. Inhalatorn öppnas genom att trycka ned den röda knappen och en dos aktiveras genom att skjuta munstyckets lila (för styrkan 50/500 mikrogram) skydd tills ett klickljud hörs.
2. Patienten måste först andas ut. Munstycket placeras därefter i munnen och läpparna sluts kring det. Dosen kan sedan inhaleras genom inhalatorn med en jämn och djup inandning. Inhalatorn tas sedan bort från munnen och patienten måste hålla andan i cirka 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt.
3. Patienten måste därefter instrueras att försiktigt andas ut och stänga inhalatorns lock tills ett klickljud hörs.

Patienterna måste också instrueras att efteråt skölja munnen med vatten och spotta ut och/eller borsta tänderna efter inhalationen.

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

Salmeterol/Fluticasone Neutec är inte avsett 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 Salmeterol/Fluticasone Neutec 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 Salmeterol/Fluticasone Neutec. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter påbörjad behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Ökat behov av användning av symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons på 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 symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med

Salmeterol/Fluticasone Neutec. 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, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Upphörande av behandlingen

Behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Neutec ska inte avbrytas plötsligt hos patienter med astma på grund av risk för exacerbation. Behandlingen ska titreras ned under övervakning av läkare. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Försiktighet vid vissa sjukdomar

Som med övriga inhaleda läkemedel som innehåller kortikosteroider ska Salmeterol/Fluticasone Neutec 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 Salmeterol/Fluticasone Neutec orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Salmeterol/Fluticasone Neutec ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller hjärtrytmrubbningar och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, okorrigerad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

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

Paradoxal bronkospasm

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

β_2 -adrenerg receptoragonist

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

Hjälpämnen

Salmeterol/Fluticasone Neutec innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid

inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrik population nedan för information om de systemiska effekterna av inhaleda kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.**

Binjurarnas funktion

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris även inträffat vid doser mellan 500 och 1 000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotoni, 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 binjurereserv under avsevärd tid. Dessa patienter bör därför behandlas med särskild försiktighet och binjurebarkfunktionen övervakas regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurfunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer och adekvat kortikosteroidbehandling övervägas. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurfunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

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 inhaleda 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 inhaleda kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

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

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

Interaktioner med övriga läkemedel

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).

Samtidig användning av ketokonazol givet systemiskt, ger en signifikant ökad systemisk exponering för 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 därför undvikas, såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Pediatrik population

Salmeterol/Fluticasone Neutec rekommenderas inte för användning till barn under 12 år (se avsnitt 4.2).

Barn < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen $\geq 1\,000$ mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar 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, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Flutikasonpropionat

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

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant.

Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potent CYP3A-hämmaren ketokonazol ökade exponeringen av flutikasonpropionat med 150 % efter en enstaka inhalation. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat.

Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itrakonazol, 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

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation av 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 och ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fostertoxicitet/neonatal toxicitet förknippad med salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Salmeterol/Fluticasone Neutec om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat som behövs för att bibehålla adekvat astmakontroll eftersträvas.

Amning

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

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 behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec 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

Salmeterol/Fluticasone Neutec har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Vanliga ^{1,3,5}
	Bronkit	Vanliga ^{1,3}
	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 inklusive 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
	Hyperglykemi	Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd 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}
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Traumatiska frakturer	Vanliga ^{1,3}
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

¹ Rapporteras frekvent i placebogrupperna

² Rapporteras mycket frekvent i placebogrupperna

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 andfåddhet efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Neutec ska avbrytas omedelbart och patienten bedömas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och sällsynt i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan minskas genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att Salmeterol/Fluticasone Neutec använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan

behandlas med lokalt verkande svampmedel under fortsatt behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Pediatriisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med Salmeterol/Fluticasone Neutec saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan.

Salmeterol

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

Flutikasonpropionat

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

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

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

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

ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Salmeterol/Fluticasone Neutec innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för bägge de aktiva substanserna beskrivs nedan.

Salmeterol:

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

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

Flutikasonpropionat:

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

Klinisk effekt och säkerhet

De studier som beskrivs nedan (GOAL, TORCH och SMART) genomfördes med samma fasta doskombination, salmeterol/xinafoat och flutikasonpropionat, men studerade ett tidigare godkänt läkemedel. De beskrivna studierna utfördes inte på Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerlig astma jämfördes säkerhet och effekt 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 studieläkemedlet 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 undergruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

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

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

*Välkontrollerad astma: ≤ 2 dagar med symtompoäng över 1 (symtompoäng 1 definieras som "symtom under en kort period

av dagen”), tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under ≤ 2 dagar och ≤ 4 tillfällen/vecka, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgonvärde av toppexspirationsflöde (PEF), inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer eller biverkningar som föranledde ändrad behandling.

**Fullt kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgonvärde av toppexspirationsflöde (PEF), inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer eller biverkningar som föranledde ändrad behandling.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvår kontinuerlig astma, när det är angeläget att få en snabb symptomkontroll 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 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under 2 veckor. Studien visade att en dubblering av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, gav en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [<1 %]; muskelkramp 6 [3 %] mot 1 [<1 %]) och en liknande incidens av kortikosteroidrelaterade biverkningar efter inhalation (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger dagligen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubblering av salmeterol/flutikasonpropionat-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalede 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 inhalationspulver 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) inhalationspulver 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 inhalede kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

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

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

KI = konfidensintervall

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med salmeterol/flutikasonpropionat

jämfört med placebo under 3-årsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån $p \leq 0,05$.

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

Det genomsnittliga antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med salmeterol/flutikasonpropionat-behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (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 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 (riskkvot för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 till 2,01; $p < 0,001$). Ingen ökning av antal dödsfall relaterade till pneumoni sågs; antal dödsfall under behandlingstiden där 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; riskkvot för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 till 1,72; $p = 0,248$).

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

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

Studierna hade en run-in-period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/FP 50/250 för att standardisera KOL-terapin och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT $n = 776$) eller salmeterol (totalt ITT $n = 778$). Innan run-in avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidigt inhalerade långverkande bronkdilaterare (β_2 -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med salbutamol/ipratropiumbromid, 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 respektive 1,53 per objekt per år, rate ratio på 0,70; 95 % KI: 0,58 till 0,83; $p < 0,001$. SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per objekt per år, rate ratio på 0,70; 95 % KI: 0,58 till 0,83; $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmått (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och FEV₁ före dosering på morgonen) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända biverkningar (candidainfektion 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 astmarelaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter som behandlades med salmeterol, jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte utformad för att bedöma effekterna av samtidig inhalation av kortikosteroider, och endast 47 % av patienterna rapporterade att de använde inhalerade kortikosteroider vid baslinjen.

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

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat: en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien) och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhaled kortikosteroidbehandling (salmeterol/flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol/flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som 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 och 6 208 deltagare i VESTRI-studien. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority i båda studierna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/ flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol/ flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikason- propionat (n = 3 101)

Sammanfattade effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

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

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

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

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

Pediatrik population

Salmeterol/Fluticasone Neutec är inte avsett för användning till barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Nedanstående studier avser en lägre dosering av produkten med fast doskombination, och studierna utfördes med ett tidigare godkänt läkemedel och inte med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

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

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

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

urinkortisolutsöndring. Det fanns inga andra skillnader i säkerhetsprofilen mellan behandlingsarmarna.

Flutikasonpropionat-innehållande läkemedel vid astma under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationskohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med inhalerade kortikosteroider utan innehåll av flutikasonpropionat. Ingen placebokomparator användes i studien.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer är därför inte ett mått på terapeutisk effekt. Dessutom finns endast begränsad farmakokinetisk data tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta den aktiva 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 enkeldos inhalerat flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5–11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos patienter med astma eller KOL har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Absorption

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

Distribution

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasmaclearance (cirka 1 150 ml/min.), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar. Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Metabolism

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP3A4-enzymet till en inaktiv karboxylsyrametabolit. Oidentifierade metaboliter har också

återfunnits i feces.

Eliminering

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 oförändrad aktiv substans.

Pediatrisk population

Salmeterol/Fluticasone Neutec är inte avsett för användning till barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Nedanstående studier avser en lägre dosering av produkten med fast doskombination, och studierna utfördes med ett tidigare godkänt läkemedel och inte med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

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

Geometrisk medelkvot [90 % KI] för salmeterol/flutikasonpropionat jmf med flutikasonpropionat pulverinhalator. Jämförelse i populationen med barn och ungdomar/vuxna.

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

Effekten av 21 dagars behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalator 25/50 mikrogram (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan en distans) eller salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator 50/100 mikrogram (1 inhalation två gånger dagligen) utvärderades hos 31 barn i åldern 4 till 11 år med mild astma. Systemisk exponering för salmeterol var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator, salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med distans och salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator (126 pg timme/ml [95 % KI: 70; 225], 103 pg timme/ml [95 % KI: 54; 200] respektive 110 pg timme/ml [95 % KI: 55; 219]). Systemisk exponering för flutikasonpropionat var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med distans (107 pg timme/ml [95 % KI: 45,7; 252,2]) och salmeterol/flutikasonpropionat pulverinhalator (138 pg timme/ml [95 % KI: 69,3; 273,2]), men lägre för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (24 pg timme/ml [95 % KI: 9,6; 60,2]).

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 glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalter och skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier med salmeterol har visat embryofetal toxicitet endast vid höga exponeringsnivåer. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig

ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som förknippas med 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

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationspulvret ligger förpackat i ett blister som är en folieremsa av aluminium/OPA/PVC och har en avdragbar täckfolie av PETP-film/papper/PVC. Blistret ligger inuti en formgjuten vit plastinhalator med ett lila (för styrkan 50/500 mikrogram) skjutbart skydd för munstycket och ett rött säkerhetslås.

Inhalatorn är förpackad i en trippellaminerad foliepåse bestående av polyester/ADH/aluminium/polyetenfilm.

Inhalatorerna av plast är förpackade i kartonger som rymmer:

1 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec
eller 2 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec
eller 3 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec
eller 10 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Substansen i inhalatorn frigörs vid inandning och följer med andningsluften ned i luftrören. 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

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road

Ballsbridge
Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58199

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-12-18

Datum för förnyat godkännande: 2024-09-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-30