

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol/Fluticasone Zentiva 25 mikrogram/50 mikrogram per dos inhalationsspray, suspension  
Salmeterol/Fluticasone Zentiva 25 mikrogram/125 mikrogram per dos inhalationsspray, suspension  
Salmeterol/Fluticasone Zentiva 25 mikrogram/250 mikrogram per dos inhalationsspray, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar doseringsventilen) innehåller:  
25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 50, 125 eller 250 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som tillhandahålls) på 23 mikrogram salmeterol och 46, 115 eller 230 mikrogram flutikasonpropionat.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension  
Behållaren innehåller en vit homogen suspension.  
25 mikrogram / 50 mikrogram: Behållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en gredelin skyddshuv.  
eller  
25 mikrogram / 125 mikrogram: Behållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en lila skyddshuv.  
eller  
25 mikrogram / 250 mikrogram: Behållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en violett skyddshuv.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Salmeterol/Fluticasone Zentiva är indicerat för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (långverkande beta-2-agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- 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.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att Salmeterol/Fluticasone Zentiva 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 skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två**

**gångar dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.** Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande beta-2-agonist titreras till Salmeterol/Fluticasone Zentiva givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symptomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Salmeterol/Fluticasone Zentiva skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Obs: Salmeterol/Fluticasone Zentiva 25 mikrogram/50 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av beta-2-agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

#### Rekommenderad dosering:

*Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:*

- 2 inhalationer à 25 mikrogram salmeterol och 50 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen  
eller
- 2 inhalationer à 25 mikrogram salmeterol och 125 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen  
eller
- 2 inhalationer à 25 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen

Salmeterol/Fluticasone Zentiva kan provas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symptom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symptomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos på två inhalationer av 25 mikrogram salmeterol och 50 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen. När väl symptomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhaled kortikosteroid. Regelbunden uppföljning av patienter är viktigt när behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhaled flutikasonpropionat när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Salmeterol/Fluticasone Zentiva är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Salmeterol/Fluticasone Zentiva i styrkan 25 mikrogram/50 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhaled kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

#### *Pediatrisk population*

*Barn 4 år och äldre:*

- 2 inhalationer à 25 mikrogram salmeterol och 50 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen

Högsta godkända dos flutikasonpropionat till barn när det ges som Salmeterol/Fluticasone Zentiva är 100 mikrogram 2 gånger dagligen

Säkerhet och effekt för Salmeterol/Fluticasone Zentiva för barn under 4 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Barn yngre än 12 år kan ha svårt att synkronisera sprayavtryck och inhalation. De patienter som har svårt, eller troligen kommer att ha svårigheter att koordinera inhalation och sprayavtryck rekommenderas att använda Salmeterol/Fluticasone Zentiva med AeroChamber Plus®

andningsbehållare. Endast AeroChamber Plus® andningsbehållare ska användas med Salmeterol/Fluticasone Zentiva. Andra andningsbehållare ska inte användas med Salmeterol/Fluticasone Zentiva och patienter ska inte byta från en andningsbehållare till en annan.

En klinisk studie har visat att pediatrika patienter som använder en andningsbehållare har uppnått exponering liknande den hos vuxna som inte använder andningsbehållare och pediatrika patienter som använder salmeterol/flutikason inhalationspulver (Diskus), bekräftande att andningsbehållare kompenserar för dålig inhaleringsteknik (se avsnitt 5.2).

Patienter ska instrueras korrekt användning och skötsel av inhalator och andningsbehållare och tekniken ska kontrolleras för att försäkra en optimal tillförsel av inhaled läkemedel till lungorna.

**Patienter ska använda den rekommenderade AeroChamber Plus® andningsbehållaren eftersom byte till en annan andningsbehållare kan orsaka ändring i dosen som tillförs lungorna (se avsnitt 4.4).**

Re-titrering till den lägsta effektiva dosen skall alltid efterfölja införande eller byte av andningsbehållare.

#### Speciella patientgrupper:

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

Administreringssätt: För inhalation

#### Hantering

Patienter ska instrueras om rätt inhalationsteknik (se bipacksedel).

Under inhalationen ska patienten helst sitta eller stå. Inhalatorn är utformad att användas i upprätt läge.

Test av inhalatorn:

Innan inhalatorn används för första gången ska patienten ta av skyddshuven genom att trycka lätt på dess båda sidor, hålla inhalatorn mellan fingrarna och tummen, med tummen på undersidan, under munstycket. För att försäkra sig om att inhalatorn fungerar ska patienten skaka den väl, rikta munstycket bortåt och trycka stadigt på behållaren för att spraya en dos i luften. Dessa steg ska upprepas och inhalatorn skakas före en ytterligare dos sprayas i luften. Totalt ska två doser sprayas i luften innan inhalatorn används.

Om inhalatorn inte har använts på en vecka eller mer, eller om inhalatorn blir väldigt kall (under 0°C), ska skyddshuven tas av, inhalatorn skakas och två doser sprayas i luften.

#### Bruksanvisning:

1. Patienten ska ta av skyddshuven genom att samtidigt trycka lätt på dess båda sidor.
2. Patienten ska kontrollera inhalatorns insida och utsida inklusive munstycket för att se att inte några lösa föremål finns där.
3. Patienten ska skaka inhalatorn väl för att försäkra att inga lösa delar lossnar och att innehållet blandas väl.
4. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt mellan fingrarna och tummen, med tummen på undersidan, under munstycket.
5. Patienten ska andas ut så djupt som känns bekvämt och sedan sätta inhalatorn i munnen mellan tänderna och sluta läpparna om munstycket. Patienten ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos Salmeterol/Fluticasone Zentiva genom att bestämt trycka ned behållaren med pekfingeret samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.

7. Medan patienten håller andan ska inhalatorn tas bort från munnen och fingret från inhalatorns övre del. Patienten ska fortsätta hålla andan så länge som det känns bekvämt.
8. För att ta en ytterligare dos ska patienten hålla inhalatorn upprätt och vänta ungefär en halv minut innan steg 3-7 upprepas.
9. Patienten ska genast sätta tillbaka skyddshuven genom att trycka och knäppa skyddshuven på plats. Detta kräver inte överdriven kraft, ett knäpp hörs när skyddshuven är på plats.

## VIKTIGT

Patienten ska inte skynda genom steg 5, 6 och 7. Det är viktigt att patienten börjar andas in så långsamt som möjligt strax innan inhalatorn trycks av. Patienten ska öva framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av inhalatorn eller genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 3.

Patienten ska skölja munnen med vatten och spotta ut det och/eller borsta tänderna efter varje dos för att minska risken för candidasinfektion i svalget och heshet.

*Rengöring (även detaljerad information i bipacksedeln)*

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan.

1. Tag av skyddshuven.
2. Tag inte bort behållaren från plasthöljet.
3. Torka av in- och utsidan av munstycket och plastinhalatorn med en torr duk eller pappersservett.
4. Sätt tillbaka skyddshuven åt rätt håll. Detta kräver inte överdriven kraft, ett knäpp hörs när skyddshuven är på plats.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN.

## 4.3 Kontraindikationer

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

Salmeterol/Fluticasone Zentiva 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 Salmeterol/Fluticasone Zentiva ska inte påbörjas under exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbation kan inträffa under behandling med Salmeterol/Fluticasone Zentiva. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter påbörjad behandling med Salmeterol/Fluticasone Zentiva.

Ökat behov av användning av ”vid behovs” läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons på symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad astmakontroll, 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 symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Salmeterol/Fluticasone Zentiva. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Salmeterol/Fluticasone Zentiva ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandling med Salmeterol/Fluticasone Zentiva skall inte avbrytas plötsligt på grund av risken för exacerbation. Behandlingen ska trappas ner under övervakning av läkare.

Som med övriga inhalerade kortikosteroider ska salmeterol/flutikasonpropionat 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.

I sällsynta fall kan salmeterol/flutikasonpropionat orsaka hjärtarytmier t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier och förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Salmeterol/flutikasonpropionat skall ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller hjärtrytmrubbningar och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, okorrigerad hypokalemi eller till patienter med anlag 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 och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkodilatorer och bör behandlas omedelbart. Salmeterol/Fluticasone Zentiva skall då omedelbart sättas ut, och patienten skall bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

De farmakologiska biverkningarna av beta-2-agonisbehandling så som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats, men tenderar att vara övergående och minska vid regelbunden behandling.

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 betéendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken *Pediatriisk population* nedan för information om de systemiska effekterna av inhalerbara kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroider i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.**

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

Den systemiska absorptionen av salmeterol och flutikasonpropionat sker huvudsakligen via lungorna. Eftersom användning av andningsbehållare med en inhalator för uppmätt dos kan öka läkemedelstransporten till lungorna bör det noteras att det möjligen kan leda till en ökad risk för systemeffekter (se avsnitt 4.2).

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer

kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning 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).

En 3-årig studie hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som behandlades med salmeterol och flutikasonpropionat som en kombination med fast dos, administrerat som salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver (Diskus/Accuhaler) visade en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (speciellt lunginflammation och bronkit) jämfört med placebo (se sektion 4.8). I en 3-årig KOL-studie hade äldre patienter, patienter med ett lägre kroppsmasseindex ( $<25 \text{ kg/m}^2$ ) och patienter med mycket svår sjukdom ( $\text{FEV}_1 < 30\%$  förutspått) störst risk att utveckla lunginflammation oberoende av behandling. 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 har haft lunginflammation ska behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Zentiva omvärderas. Säkerhet och effekt av Salmeterol/Fluticasone Zentiva har inte fastställts hos patienter med KOL och därför ska Salmeterol/Fluticasone Zentiva inte användas i behandling av patienter med KOL.

Samtidig användning av ketokonazol givet systemiskt, ger en signifikant ökad systemisk exponering för salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt av 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

Synstörningar kan rapporteras i samband med systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom så som dimsyn eller andra synrubbingar, bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker som t.ex. katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central seriös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

### Pediatrisk population

Barn och ungdomar yngre än 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen  $\geq 1000$  mikrogram per 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 barnläkare specialiserad i luftvägssjukdomar.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

$\beta$ -adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av salmeterol. Både icke-selektiva och selektiva  $\beta$ -blockerare ska undvikas hos patienter med astma såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta-2-agonistbehandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra  $\beta$ -adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

### Flutikasonpropionat

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

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

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potent CYP3A4-hämmare 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 CYP3A4-hämmare såsom itraconazol, läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A4-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nytta uppväger den potentiella förhöjda risken för systembiverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

### Salmeterol

#### Potent CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation av 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska personer 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 av ketokonazol ökade inte elimineringshalveringstiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

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

#### Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation av 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska personer under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistiskt 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 1000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fostertoxicitet/neonatal toxicitet relaterad till salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av beta-2-adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Salmeterol/Fluticasone Zentiva 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 bröstmjolk.

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

Risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Salmeterol/Fluticasone Zentiva 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 Zentiva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Eftersom Salmeterol/Fluticasone Zentiva 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 ( $\geq 1/100$  till  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $<1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $<1/1000$ ) 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                                                                 | Vanliga <sup>1,3</sup>      |
|                               | Bronkit                                                                  | Vanliga <sup>1,3</sup>      |
|                               | Candidainfektion i esofagus                                              | Sällsynta                   |
| Immunsystemet                 | Överkänslighetsreaktioner i form av:<br>Kutana överkänslighetsreaktioner | Mindre vanliga<br>Sällsynta |

|                                         |                                                                                                                                                                            |                                                                                                         |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)<br>Andningssymtom (dyspné)<br>Andningssymtom (bronkospasm)<br>Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock | Mindre vanliga<br>Sällsynta<br>Sällsynta                                                                |
| Endokrina systemet                      | Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet                                        | Sällsynta <sup>4</sup>                                                                                  |
| Metabolism och nutrition                | Hypokalemi<br>Hyperglykemi                                                                                                                                                 | Vanliga <sup>3</sup><br>Mindre vanliga <sup>4</sup>                                                     |
| Psykiska störningar                     | Oro<br>Sömnsvårigheter<br>Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)<br>Depression, aggression (främst hos barn)        | Mindre vanliga<br>Mindre vanliga<br>Sällsynta<br><br>Ingen känd frekvens                                |
| Centrala och perifera nervsystemet      | Huvudvärk<br>Tremor                                                                                                                                                        | Mycket vanliga <sup>1</sup><br>Mindre vanliga                                                           |
| Ögon                                    | Katarakt<br>Glaukom<br><br>Dimsyn                                                                                                                                          | Mindre vanliga<br>Sällsynta <sup>4</sup><br>Ingen känd frekvens <sup>4</sup>                            |
| Hjärtat                                 | Palpitationer<br>Takykardi<br>Hjärtarytmi (t.ex. supraventrikulär takykardi och extrasystolier)<br>Förmaksflimmer<br>Angina pectoris                                       | Mindre vanliga<br>Mindre vanliga<br>Sällsynta<br><br>Mindre vanliga<br>Mindre vanliga                   |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Nasofaryngit<br><br>Halsirritation<br>Heshet/dysfoni<br>Sinusitis<br>Paradoxal bronkospasm                                                                                 | Mycket vanliga <sup>2,3</sup><br>Vanliga<br>Vanliga<br>Vanliga <sup>1,3</sup><br>Sällsynta <sup>4</sup> |
| Hud och subkutan vävnad                 | Blåmärken                                                                                                                                                                  | Vanliga <sup>1,3</sup>                                                                                  |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv   | Muskelkramper<br>Frakturer<br>Artralgi<br>Myalgi                                                                                                                           | Vanliga<br>Vanliga <sup>1,3</sup><br>Vanliga<br>Vanliga                                                 |

1. Rapporteras som vanlig med placebo
2. Rapporteras mycket vanlig med placebo
3. Rapporteras under 3 års tid i en KOL-studie
4. Se sektion 4.4

#### 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. Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande

bronkodilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Zentiva ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller tandborstning efter att Salmeterol/Fluticasone Zentiva använts. Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande svampmedel under fortsatt behandling med Salmeterol/Fluticasone Zentiva.

#### Pediatrisk population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

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

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

**Akut överdosering:** Doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig 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 avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel exkl. antikolinergika.

ATC-kod: R03AK06

### Verkningsmekanism

Salmeterol/Fluticasone Zentiva 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 med färre biverkningar än vad som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Inhalationsspray med salmeterol och flutikason i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med inhalationsspray med salmeterol och flutikason mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills **\*\*Total kontroll** åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med inhalationsspray med salmeterol och flutikason uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

**\*Väl-kontrollerad** astma uppnåddes snabbare med inhalationsspray med salmeterol och flutikason än med enbart inhalerad kortikosteroid. Behandlingstiden för 50% av deltagarna att uppnå en första **väl-kontrollerad** vecka var 16 dagar för inhalationsspray med salmeterol och flutikason jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I subgruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för inhalationsspray med salmeterol och flutikason jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

| <b>Antal patienter (i procent) som uppnådde *Väl-kontrollerad (WC) och **Totalkontrollerad (TC) astma under 12 månader</b> |                      |           |           |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Behandling före studien</b>                                                                                             | <b>Salmeterol/FP</b> |           | <b>FP</b> |           |
|                                                                                                                            | <b>WC</b>            | <b>TC</b> | <b>WC</b> | <b>TC</b> |
| <b>Inga ICS (SABA enbart)</b>                                                                                              | 78%                  | 50%       | 70%       | 40%       |
| <b>Lågdos ICS (≤500 mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>                                                                  | 75%                  | 44%       | 60%       | 28%       |
| <b>Medeldos ICS (&gt;500 till 1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)</b>                                                   | 62%                  | 29%       | 47%       | 16%       |
| <b>Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna</b>                                                                        | 71%                  | 41%       | 59%       | 28%       |

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

\*Väl-kontrollerad astma; två dagar eller mindre med symtampoäng över 1 (symtampoäng 1 definieras som "symtom under en kort period av dagen"), tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under två dagar eller mindre och 4 tillfällen eller mindre per vecka, lungfunktion  $\geq 80\%$  av beräknat morgonvärde av toppexpirationsflödet, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

\*\* Total-kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion  $\geq 80\%$  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 2 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 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) av inhalationsspray med salmeterol och flutikasonpropionat under 2 veckor. Studien visade att en dubblering av dosen av inhalationsspray med salmeterol och flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, gav 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 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  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubblering av salmeterol/flutikasonpropionatdosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

## **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 beta-2-agonist till inhalerad 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 beta-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/<br>flutikasonpropionat<br>(n = 5 834) | Enbart<br>flutikasonpropionat<br>(n = 5 845) | Salmeterol/<br>flutikasonpropionat<br>(n = 3 107) | Enbart<br>flutikasonpropionat<br>(n = 3 101) |
| Sammanstatta effektvariabler<br>(astmarelaterad<br>sjukhusinläggning,<br>endotrakealtub eller död) | 34 (0,6%)                                         | 33 (0,6%)                                    | 27 (0,9%)                                         | 21 (0,7%)                                    |
| Riskkvot<br>salmeterolflutikasonpropionat/<br>flutikasonpropionat (95 % KI)                        | 1,029<br>(0,638-1,662) <sup>a</sup>               |                                              | 1,285<br>(0,726-2,272) <sup>b</sup>               |                                              |
| Död                                                                                                | 0                                                 | 0                                            | 0                                                 | 0                                            |
| Astmarelaterad<br>sjukhusvistelse                                                                  | 34                                                | 33                                           | 27                                                | 21                                           |
| Endotrakealtub                                                                                     | 0                                                 | 2                                            | 0                                                 | 0                                            |

<sup>a</sup> Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimate för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

<sup>b</sup> Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimate 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/<br>flutikasonpropionat<br>(n = 5 834) | Enbart<br>flutikasonpropionat<br>(n = 5 845) | Salmeterol/<br>flutikasonpropionat<br>(n = 3 107) | Enbart<br>flutikasonpropionat<br>(n = 3 101) |
| Antal deltagare med<br>astmaexacerbation                                         | 480 (8%)                                          | 597 (10%)                                    | 265 (9%)                                          | 309 (10%)                                    |
| Riskkvot salmeterol-<br>flutikasonpropionat/<br>flutikasonpropionat (95<br>% KI) | 0,787<br>(0,698; 0,888)                           |                                              | 0,859<br>(0,729; 1,012)                           |                                              |

#### Pediatrisk population

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

I en randomiserad studie hos barn i åldern 4-11 år [n=428] jämfördes salmeterol/flutikasonpropionat Diskus (50/100 mikrogram, en inhalation två gånger dagligen) med salmeterol/flutikasonpropionat MDI (25/50 mikrogram, två inhalationer två gånger dagligen) under 12 veckors tid. Den justerade medelavvikelsen från baslinjen för morgonvärdet av toppexpirationsflödet under veckorna 1-12 var 37,7 l/min i gruppen med Diskus och 38,6 l/min i gruppen med MDI. Förbättring sågs i båda behandlingsgrupperna i användning av snabbverkande inhalator och symtomfria dagar och nätter.

En 8 veckor lång dubbelblindad multicenterstudie utfördes för att utvärdera säkerheten och effekten av inhalationsspray med salmeterol/flutikasonpropionat (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) jämfört med endast flutikasonpropionat (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) hos japanska barn i åldern 6 månader till 4 år med infantil bronkial astma. 99% (148/150) av patienterna randomiserades för att få antingen salmeterol/flutikasonpropionat eller endast flutikasonpropionat och 95% (142/150) av patienterna avklarade den dubbelblindade studien. Säkerheten av långtidsbehandling med salmeterol/flutikasonpropionat MDI (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) evaluerades under en 16 veckor lång öppen behandlingsperiod. 93% (268/288) fullföljde perioden. Studien lyckades inte uppnå det primära effektmåttet på medelavvikelse från baslinjen av totala symtompöäng för astma (dubbelblind period). Ingen statistiskt signifikant förbättring påvisades till förmån för salmeterol/flutikasonpropionat i jämförelse med flutikasonpropionat (95% KI [-2,47; 0,54], p=0,206. Det finns inga tydliga skillnader i säkerhetsprofilen mellan salmeterol/flutikasonpropionat och endast flutikasonpropionat (8 veckor lång dubbelblindad period) och dessutom identifierades inga nya säkerhetssignaler vid användning av salmeterol/flutikasonpropionat under den 16 veckor långa öppna behandlingsperioden. Dock var data om effekt och säkerhet av salmeterol/flutikasonpropionat otillräcklig för att fastställa nytto/riskförhållandet av salmeterol/flutikasonpropionat hos barn under 4 år.

#### 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 5362 graviditeter som exponerats för inhalerade kortikosteroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1612 (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 15840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i databasen General Practice Research (2,8 allvarliga medfödda missbildnings-händelser per 100 graviditeter).

## **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 begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska

svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

#### Flutikasonpropionat:

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5 och 11% av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker 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 inhaled dos.

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

Plasmaproteinbindningen är 91%.

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 avföring.

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

#### Pediatrisk population

Effekten av 21 dagars behandling med inhalationsspray salmeterol/flutikasonpropionat 25/50 mikrogram (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan andningsbehållare) 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 flutikasonpropionat var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med andningsbehållare (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 inhalationsspray med salmeterol/flutikasonpropionat inhalator (24 pg timme/ml [95 % KI: 9,6; 60,2]). Systemisk exponering för salmeterol var liknande för inhalationsspray med salmeterol/flutikasonpropionat med andningsbehållare, inhalationsspray med salmeterol/flutikasonpropionat med andningsbehållare 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]).

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

Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

Den freonfria drivgasen norfluran har visat sig vara utan toxisk effekt när ett flertal djurslag exponerades dagligen under tvåårsperioder för mycket höga koncentrationer i förångad form, som vida översteg de koncentrationer som patienter kan komma att utsättas för.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Drivgas: norfluran (HFC-134a)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

Behållare innehåller vätska under tryck. Får inte utsättas för temperaturer högre än 50°C och förvara den i skydd från direkt solljus. Får inte punkteras eller brännas även om behållaren är tom.

Som med de flesta inhalationssprayer finns risk för försämrad funktion och effekt, när inhalationssprayen är kall.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Suspensionen förvaras under tryck i en behållare gjord av en aluminiumblandning försluten med en doseringsventil.

25 mikrogram / 50 mikrogram: Behållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en gredelin skyddshuv.

eller

25 mikrogram / 125 mikrogram: Behållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en lila skyddshuv.

eller

25 mikrogram / 250 mikrogram: Behållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en violett skyddshuv.

En tryckbehållare innehåller 120 doser.

Varje förpackning innehåller en inhalator med 120 doser per inhalator.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mikrogram/50 mikrogram: 60815

25 mikrogram/125 mikrogram: 60816

25 mikrogram/250 mikrogram: 60817

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2022-01-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2026-09-22

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-03-09