

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol/Flutikason Cipla 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos
Salmeterol/Flutikason Cipla 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Salmeterol/Flutikason Cipla 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

Varje administrerad dos innehåller upp till 12 mg laktos (som monohydrat).

Salmeterol/Flutikason Cipla 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

Varje administrerad dos innehåller upp till 12 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Rubinröd-vit engångsinhalator av plast som innehåller en blisterremsa med 60 regelbundet placerade blister. Blistret innehåller ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Salmeterol/Flutikason Cipla är indicerat för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinerad med inhalerad kortverkande β_2 -agonist eller
- patienter som redan är adekvat kontrollerade med både inhalationssteroider och långverkande β_2 -agonister

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Patienter ska regelbundet utvärderas av en läkare så att styrkan av Salmeterol/Flutikason Cipla de får förblir optimal och endast ändras efter medicinsk rådgivning.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan given två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhaled steroid.

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -agonist titreras till Salmeterol/Flutikason Cipla givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid dosering en gång dagligen när patienten har haft nattliga symtom i anamnesen ska dosen ges på natten och när patienten har en historia av huvudsakligen symtom på dagtid ska dosen ges på morgonen.

Dosen av Salmeterol/Flutikason Cipla 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 steroid ordineras.

Rekommenderade doser

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

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

Salmeterol/flutikasonpropionat kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som patienter med dagliga symtom, dagligt behov av snabbverkande 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 av 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen (andra kombinationsprodukter med fast dos som innehåller salmeterol och flutikasonpropionat måste användas för att erhålla dosen 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat). När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhaled steroid. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktig.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhaled flutikasonpropionat när en eller två kriterier för astmans svårighetsgrad saknas. Vanligtvis är inhaled steroider förstahandsbehandling för de flesta patienter. Salmeterol/Flutikason Cipla är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Salmeterol/flutikasonpropionat i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och ungdomar med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhaled steroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Pediatrisk population

Salmeterol/Flutikason Cipla rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av brist på data om säkerhet och effekt.

KOL

Vuxna

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

Speciella patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga tillgängliga data för användning av Salmeterol/Flutikason Cipla hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringsätt

Endast för inhalation.

För instruktioner om användning, se avsnitt 6.6

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/Flutikason Cipla är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin inhalator för att användas för lindring vid ett akut astmaanfall.

Behandling med Salmeterol/Flutikason Cipla 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/Flutikason Cipla. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller försämras efter initiering av behandling med Salmeterol/Flutikason Cipla.

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

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

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med Salmeterol/Flutikason Cipla. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktig. Den lägsta effektiva dosen med Salmeterol/Flutikason Cipla ska användas (se avsnitt 4.2).

För KOL-patienter med exacerbationer, är behandling med systemiska steroider vanligtvis indicerat, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Salmeterol/Flutikason Cipla.

Behandling med Salmeterol/Flutikason Cipla ska inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbation. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. För patienter med KOL kan behandlingsavbrott vara förknippat med symtomatisk dekomensation och bör övervakas av läkare.

Som med övriga inhalede läkemedel som innehåller steroider ska Salmeterol/Flutikason Cipla ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och svamp-, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

Kardiovaskulära effekter

I sällsynta fall kan Salmeterol/Flutikason Cipla orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystoler, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Salmeterol/Flutikason Cipla ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

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

Paradoxal bronkospasm

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

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

Systemiska steroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla steroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Dessa effekter är mycket mindre sannolika än med orala steroider. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, 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 *Pediatrisk population* nedan för information om de systemiska effekterna av inhalede steroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av inhalede steroid minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astma uppnås.**

Långtidsbehandling med höga doser av inhalede steroider kan leda till binjuresuppression och akut binjurekris. I mycket sällsynta fall har binjuresuppression och akut binjurekris inträffat vid doser mellan 500 och 1 000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurekris kan utlösas av t.ex. trauma, operation, infektion eller snabb reduktion av dosen. Debutsymtomen är vanligen oklara och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktminskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av systemisk steroid bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiv kirurgi.

Fördelarna med inhalationsbehandling med flutikasonpropionat bör minimera 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 binjurefunktionen regelbundet övervakas. Patienter som tidigare har behövt akutbehandling med

steroider i höga doser kan också vara i riskzonen. Denna möjlighet till kvarstående funktionsnedsättning bör alltid beaktas i nödsituationer och elektiva situationer som kan orsaka stress, och adekvat steroidbehandling måste övervägas. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av steroider. Det finns också en ökad risk för systemiska biverkningar när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade steroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade steroider när det gäller pneumoniriskens omfattning.

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 kroppsindex (BMI) och allvarlig KOL.

Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör därför undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av steroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska steroider.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar < 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 Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, akut binjurekris 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 steroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av steroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman.**

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

β -adrenerga blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β -blockerare 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 passagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Därför är kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner som medieras av flutikasonpropionat osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (en höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmare) 100 mg två gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjuresuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nytta överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukoid.

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

Salmeterol

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (50 mikrogram inhalerat två 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. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditetsutfall) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till Salmeterol/Flutikason Cipla. Djurstudier har visat på reproduktionstoxiciteter efter administrering av β_2 -adrenoreceptoragonister och glukosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Salmeterol/Flutikason Cipla, då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat användas för att upprätthålla tillräcklig astmakontroll.

Amning

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

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

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Salmeterol/Flutikason Cipla 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/Flutikason Cipla har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Salmeterol/Flutikason Cipla 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 ($> 1/10$), Vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) 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 Pneumoni (hos KOL-patienter) Bronkit Candidainfektion i esofagus	Vanliga Vanliga ^{1, 3, 5} Vanliga ^{1, 3} Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: kutana överkänslighetsreaktioner Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Andningssymtom (dyspné) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock	Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt Glaukom Dimsyn	Mindre vanliga Sällsynta ⁴ Ingen känd frekvens ⁴
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystole). Förmaksflimmer Angina pectoris	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga ^{2, 3} Vanliga Vanliga Vanliga ^{1, 3} Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1, 3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Frakturer Artralgi Myalgi	Vanliga Vanliga ^{1, 3} Vanliga Vanliga

1. Rapporteras frekvent i placebogrupporna

2. Rapporteras mycket frekvent i placebogrupporna

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

4. Se avsnitt 4.4

5. Se avsnitt 5.1.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Pediatrisk population

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns inga tillgängliga data från kliniska prövningar om överdosering med Salmeterol/Flutikason Cipla, men data om överdosering med respektive substans ges nedan:

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

Akut

Akut inhalering av doser av flutikasonpropionat som överstiger de rekommenderade 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 inhalerat flutikasonpropionat

Binjurereserven bör övervakas och behandling med systemisk steroid kan bli nödvändig. Vid stabilisering bör behandlingen fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad steroid. Se avsnitt 4.4: risk för binjuresuppression.

Skötsel

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Salmeterol/Flutikason Cipla fortsätta i lämplig dos för symtomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Salmeterol/Flutikason Cipla innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

Salmeterol

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

Salmeterol ger en längre tids bronkdilaterande effekt, minst 12 timmar, än de rekommenderade doserna av konventionella kortverkande β_2 -agonisterna.

Flutikasonpropionat

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

Klinisk effekt och säkerhet

Salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver i kliniska astmaprövningar

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol och flutikasonpropionat mot behandling med enbart inhalerad steroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills ***total kontroll* åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad steroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre dos steroid.

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

De totala studieresultaten visar:

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

*Väl-kontrollerad astma; ≤ 2 dagar med symptompoäng över 1 (symptompoäng 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen), SABA-användning under ≤ 2 dagar eller ≤ 4 tillfällen/vecka, eller lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF)-värde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi
 **Fullt-kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av SABA, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF)-värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi

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

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppstudie, med 318 patienter ≥ 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 inhaleringar 2 gånger dagligen (dubbel dos) salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver under 2 veckor. Studien visade att en dubbling av inhalationer av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, ger 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 biverkningar relaterade till inhalationssteroider (t ex candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 inhalation 2 gånger om dagen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av salmeterol/flutikasonpropionat-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhälderade steroider under en kort period (upp till 14 dagar).

Salmeterol och flutikasonpropionat kliniska KOL-prövningar

TORCH var en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver 50 /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 dubbel-blind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhälderade steroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska steroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Det primära effektmåttet var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver jämfört med placebo.

	Placebo n = 1 524	Salmeterol 50 n = 1521	FP 500 n = 1534	Salmeterol och flutikasonpropionat 50/500 n = 1533
Alla dödsfall efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Risikförhållande jämfört med 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
Risikförhållande salmeterol och flutikasonpropionat 50/500 jämfört med 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 effekttjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor				

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

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

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

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

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

Placebo-kontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vid användningen av symtomlindrande läkemedel.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier i vilka effekten av salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/250

mikrogram 2 gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen med avseende på årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV₁ 50 % mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala steroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en inkörningsperiod på 4 veckor, under vilken alla patienter fick öppet salmeterol/FP 50/250 för att standardisera KOL-läkemedelsterapin och stabilisera sjukdomen före randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 till salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT n = 776) eller salmeterol (totalt ITT n = 778). Före inkörningen, avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilatorer. Användning av samtidiga inhalerade långverkande bronkdilatorer (β_2 -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala β_2 -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala steroider 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 och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 och 1,53 per patient per år, respektive, frekvensförhållande på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$). SCO100250: 1,10 och 1,59 per patient per år, respektive, frekvensförhållande på 0,70, 95 % KI: 0,58 till 0,83, $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala steroider och fördosering på morgonen FEV₁) gynnade signifikant salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända bieffekter (candidiasis och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumoni-relaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade incidensen av rapporterade pneumonier med salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/250 mikrogram två gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som incidensen som rapporterades efter behandling med salmeterol och flutikasonpropionat inhalationspulver 50/500 mikrogram två gånger dagligen i TORCH.

Astma

The 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 det primär effektmåttet av kombinerat antal andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikant ökning av astma-relaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte designad för att bedöma effekterna av samtidig användning av inhalerad steroid, och endast 47 % av patienterna rapporterade att de använde inhalerade steroider vid baslinjen.

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

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-FP jämfört med enbart FP, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-prövningen), och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-prövningen). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår kontinuerlig 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

inhalerad steroid-behandling (salmeterol-FP) inte var sämre än enbart inhalerade steroider (FP) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakeal intubering och död). Ett sekundärt effektmål för dessa studier var att utvärdera om inhalerade steroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-FP) var bättre än behandling med enbart inhalerade steroider (FP) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad astma som krävde användning av systemiska steroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska steroider).

Totalt 11 679 och 6 208 patienter randomiserades och fick behandling i AUSTRI respektive VESTRI-prövningen. Det primära säkerhetseffektmåttet, non-inferiority uppnåddes i båda prövningarna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Endast FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Endast FP (n = 3 101)
Sammansatt effektmått (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakeal intubering eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Riskförhållande (95 % KI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726- 2,272) ^b	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusinläggning	34	33	27	21
Endotrakeal intubering	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 det sekundära effektmåttet sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol-FP jämfört med enbart FP i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Endast FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Endast FP (n = 3 101)
Antal patienter med en astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP Riskförhållande (95 % KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationsbaserad kohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att utvärdera risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat FP och salmeterol-FP jämfört med inhalerade steroider utan innehåll av FP. Ingen placebokomparator användes i studien.

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhalerade steroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) hade exponerats för FP eller salmeterol-FP 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 FP-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhalerat FP 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 FP jämfört med salmeterol-FP. Den absoluta risken för allvarlig medfödd missbildning för samtliga svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0 och 2,9 per 100 FP-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 missbildningshändelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

För farmakokinetiska ändamål kan varje komponent betraktas separat.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungorna, därför är plasmanivåer inte en indikation på terapeutisk effekt. Det finns dessutom endast begränsade farmakokinetiska data tillgängliga för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma på grund av de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5-11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos patienter med astma eller KOL har en lägre grad av systemisk exponering för inhalerat flutikasonpropionat observerats.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Den resterande delen av den inhaleda dosen kan sväljas men bidrar endast till en låg systemexponering på grund av låg vattenlöslighet och pre-systemisk metabolism vilket resulterar i en oral tillgänglighet på mindre än 1 %. Systemisk exponering ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (cirka 1 150 ml/min), 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 cytokrom P450 enzymet CYP3A4 till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Andra oidentifierade metaboliter finns också i feces.

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

Pediatrik population

I en populationsfarmakokinetisk analys som använder data från 9 kontrollerade kliniska studier med olika enheter (Diskus doserad dosinhalator) som 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 och flutikasonpropionat Diskus 50/100 jämfört med flutikasonpropionat Diskus 100.

Geometriskt medelvärdeskvoter [90 % KI] för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med flutikasonpropionat Diskus Jämförelse hos barn- och ungdoms/vuxenpopulationerna

Behandling (test jämfört med ref)	Population	AUC	C_{max}
Salmeterol/ flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100	Barn (4–11 år)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/ flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 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 spacer) eller salmeterol och flutikasonpropionat Diskus 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 inhalator var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator, salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med spacer, och salmeterol/flutikasonpropionat Diskus (126 pg timme/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pg timme/ml [95 % KI: 54, 200], och 110 pg timme/ml [95 % KI: 55, 219], respektive).

Systemisk exponering för flutikasonpropionat var liknande för salmeterol/flutikasonpropionat inhalator med spacer (107 pg timme/ml [95 % KI: 45,7, 252,2]) och salmeterol/flutikasonpropionat Diskus (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 på djurförsök har glukosteroider visat sig indicera missbildningar (gomspaltor, skelettmissbildningar). Dessa resultat från djurförsök verkar dock inte vara relevanta för människa vid rekommenderade doser. Djurförsök med salmeterol har visat embryofetal toxicitet endast vid höga exponeringsnivåer. Efter samtidig administrering ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som associerades med kända glukoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos monohydrat (som innehåller mjölkproteiner)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Använd inom 2 månader efter att foliepåsen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Öppnad inhalator förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Salmeterol/Flutikason Cipla tillhandahålls som en engångsinhalator av rubinröd-vit plast som innehåller en blisterremsa med 60 blister. Blisterförpackningen består av formfolie (OPA/ALU/PVC) och lockfolie (PAPER / PET/ALU/HSL).

Inhalatorn är förpackad i en laminerad aluminiumfoliepåse (PET / PE /Alu Folie / PE).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Användning av inhalator

1. Patienten ska hålla inhalatorn i ena handen och placera den andra handens tumme i tumgreppet. Patienten ska sedan trycka bort tumgreppet så långt det går tills patienten hör ett klick. Detta öppnar ett litet hål i munstycket.
2. Patienten ska hålla inhalatorn med munstycket mot sig själv. Patienten ska föra bort spaken från munstycket så långt det går tills det klickar. Detta placerar en dos medicin i munstycket.
3. Varje gång spaken dras tillbaka öppnas ett blister inuti och pulvret görs klart för patienten att andas in. Patienten ska inte leka med spaken eftersom det öppnar blistret och slösar bort medicin.
4. Innan patienten andas in dosen från inhalatorn ska patienten hålla inhalatorn borta från munnen och andas ut så långt det är bekvämt. Patienten ska aldrig andas ut genom munstycket.
5. Patienten ska sedan sätta munstycket mot läpparna. Patienten ska andas in stadigt och djupt genom munstycket. Patienten ska inte andas in genom näsan.
6. Patienten ska ta ut inhalatorn från munnen och hålla andan i cirka 10 sekunder, eller så länge det är bekvämt.
7. Patienten ska andas ut långsamt.
8. Patienten ska skölja munnen med vatten efter att ha andats in läkemedlet och spotta ut vattnet. Detta kan hjälpa patienterna från att få svampinfektion och bli hesa.
9. För att stänga inhalatorn ska patienten föra tumgreppet tillbaka mot honom/henne så långt det går. Han/hon ska se till att inhalatorn klickar. Spaken återgår till sitt ursprungliga läge och återställs.
10. Inhalatorn är nu redo att användas igen.

En dosräknare på ovansidan av inhalatorn visar hur många doser som finns kvar. Den räknar ner till 0. Siffrorna 5 till 0 visas i rött för att varna patienten att det bara kommer att finnas några få doser kvar. När räknaren visar 0 är inhalatorn tom.

Rengöring av din inhalator

Torka av munstycket på Salmeterol/Flutikason Cipla med en torr pappersservett.

Inhalatorn frigör ett pulver som inhaleras i lungorna. Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar. Detaljerad bruksanvisning, se Bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cipla Europe NV,
De Keyserlei, 60C,
Bus-1301, Antwerpen 2018,
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/250 mikrogram/dos: 62855
50 mikrogram/500 mikrogram/dos: 62856

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-05-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-28