

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/125 mikrogram/dos, inhalationsspray, suspension
Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/250 mikrogram/dos, inhalationsspray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos (som lämnar doseringsventilen) innehåller:

salmeterolxinafoat motsvarande 25 mikrogram salmeterol och 125 eller 250 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en levererad dos (som lämnar munstycket) på 21 mikrogram salmeterol och 110 eller 220 mikrogram flutikasonpropionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension (tryckförsedd inhalation).

Vit till benvit suspension i en metallbehållare.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Salmeterol/Flutikason Devatis är indicerat vid regelbunden behandling av astma där användning av en kombinationsprodukt (långverkande β_2 -agonist och inhalerad kortikosteroid) är lämplig:

- patienter som inte får tillräcklig symtomkontroll med inhalerade kortikosteroider och kortverkande β_2 -agonister som inhaleras ”vid behov”
eller
- patienter som redan har tillräcklig symtomkontroll med både inhalerade kortikosteroider och långverkande β_2 -agonister

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administreringsätt: för inhalation.

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

Patienterna bör regelbundet undersökas av en läkare så att styrkan på Salmeterol/Flutikason Devatis som de får förblir optimal och endast ändras på läkares inrådan. **Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomen hålls under kontroll med den lägsta styrkan av kombinationen (dvs. 25/125 mikrogram) två gånger dagligen kan nästa steg vara att byta till ett annat inhalationspreparat med salmeterolflutikason som finns i styrkorna 25/50 mikrogram.**

Som alternativ kan patienter som behöver en långverkande β_2 -agonist titreras till Salmeterol/Flutikason Devatis en gång dagligen om förskrivaren anser att detta är tillräckligt för att upprätthålla sjukdomskontrollen. Vid dosering en gång dagligen ska dosen ges på kvällen om

patienten har en historia av nattliga symtom, och på morgonen om patienten har en historia av främst dagtidssymtom.

Patienterna ska ges en salmeterol/flutikasonpropionatprodukt med en styrka som motsvarar den flutikasonpropionatdos som är lämplig för sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordinerar.

Rekommenderad dosering:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

- Två inhalationer med 25 mikrogram salmeterol och 125 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen.
- eller
- Två inhalationer med 25 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen.

Använt som initial underhållsbehandling har ingen tydlig fördel visats jämfört med enbart inhalerat flutikasonpropionat om inte minst ett av de två av kriterierna vad gäller svårighetsgrad är uppfyllda. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Salmeterol/Flutikason Devatis är inte avsett för initial behandling av mild astma.

Pediatrisk population

Barn <12 år:

Salmeterol/Flutikason Devatis är inte lämpligt för barn under 12 år. För dessa patienter bör ett annat inhalationspreparat med salmeterol och flutikason i lägre styrka (25/50 mikrogram) användas.

Särskilda patientgrupper

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

Bruksanvisning

Patienterna ska instrueras i korrekt användning av inhalatorn (se bipacksedeln).

Under inhalationen bör patienten helst sitta eller stå. Inhalatorn är utformad för användning i vertikalt läge.

Testa inhalatorn:

Innan patienten använder inhalatorn för första gången ska munstycksskyddet avlägsnas genom att försiktigt trycka ihop sidorna på skyddet, skaka inhalatorn väl, hålla inhalatorn mellan fingrarna och tummen med tummen på basen, under munstycket, och spruta i luften tills dosindikatorn visar ”120” på en grön bakgrund (4 till 5 puffar) Inhalatorn ska skakas omedelbart före varje puff. Om inhalatorn inte har använts på en vecka eller mer ska munstycksskyddet tas bort och patienten ska skaka inhalatorn väl (4 till 5 gånger). Under användningen av inhalatorn räknar dosindikatorn ned till noll.

Användning av inhalatorn:

1. Patienterna ska ta bort munstycksskyddet genom att försiktigt trycka på sidorna av skyddet.
2. Patienterna bör kontrollera inhalatorns insida och utsida, inklusive munstycket, för att se om det finns lösa föremål.
3. Patienterna ska skaka inhalatorn väl (4 till 5 gånger) för att säkerställa att eventuella lösa föremål avlägsnas och att innehållet i inhalatorn blandas jämnt.
4. Patienterna ska hålla inhalatorn upprätt mellan fingrarna och tummen, med tummen på basen, under munstycket.
5. Patienterna ska andas ut så långt det känns bekvämt och sedan placera munstycket i munnen mellan tänderna och sluta läpparna runt det. Patienterna ska instrueras att inte bita i munstycket.

6. Strax efter att ha börjat andas in genom munnen ska patienterna trycka hårt på inhalatorns ovansida för att frigöra Salmeterol/Flutikason Devatis, samtidigt som de fortsätter att andas in stadigt och djupt.
7. Medan patienterna håller andan ska de ta bort inhalatorn från munnen och ta bort fingret från inhalatorns ovansida. Patienterna ska fortsätta att hålla andan så länge det känns bekvämt.
8. För att ta en andra inhalation ska patienterna hålla inhalatorn upprätt och vänta ungefär en halv minut innan de upprepar steg 3 till 7.
9. Patienterna ska omedelbart sätta tillbaka munstycksskyddet i rätt läge genom att trycka fast locket ordentligt så att det snäpper på plats. Detta kräver inte överdriven kraft, locket ska klicka på plats.

VIKTIGT

Patienterna bör inte skynda sig igenom steg 5, 6 och 7. Det är viktigt att patienterna börjar andas in så långsamt som möjligt precis innan de använder inhalatorn. Patienterna bör öva framför en spegel de första gångerna. Om de ser "dimma" komma från toppen av inhalatorn eller från sidorna av munnen ska de börja om från steg 3.

Patienterna ska skölja munnen med vatten och spotta ut det och/eller borsta tänderna efter varje dos av läkemedlet för att minimera risken för orofaryngeal kandidos och heshet.

Användning av en spaceranordning med Salmeterol/Flutikason Devatis rekommenderas för patienter som har eller sannolikt kommer att ha svårt att koordinera aktivering med inandning. Det rekommenderas att använda AeroChamber Plus®-spaceranordningen med {uppfunnet namn}, eftersom data har visat tillräcklig kompatibilitet.

Patienterna ska få instruktioner om hur de ska använda och sköta sin inhalator och spacer på rätt sätt, och deras teknik ska kontrolleras för att säkerställa optimal tillförsel av det inhalerade läkemedlet till lungorna. **Patienterna bör fortsätta att använda samma märke av spaceranordning, eftersom byte mellan olika spaceranordningar kan leda till förändringar i den dos som tillförs lungorna (se avsnitt 4.4).**

Omdosering till lägsta effektiva dos bör alltid ske efter införande eller byte av distanshållare.

Patienter bör överväga att byta ut enheten när dosindikatorn visar siffran "20". Dosindikatorn stannar på "0" när alla rekommenderade puffar har använts. Byt ut inhalatorn när dosindikatorn visar "0".

Patienter ska aldrig försöka ändra siffrorna på dosindikatorn eller ta bort räknaren från metallbehållaren. Dosindikatorn kan inte återställas och är permanent fäst vid metallbehållaren.

Rengöring (beskrivs även i bipacksedeln):

Din inhalator bör rengöras minst en gång i veckan.

1. Ta bort munstycksskyddet.
2. Ta aldrig bort metallbehållaren från plasthöljet.
3. Torka av munstyckets insida och utsida samt plasthöljet med en torr trasa eller servett.
4. Sätt tillbaka munstycksskyddet i rätt läge. Detta kräver inte överdriven kraft, locket ska klicka på plats.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Salmeterol/Flutikason Devatis ska inte användas för att behandla akuta astmasymtom för vilka en snabb och kortverkande bronkvidgare krävs. Patienterna bör uppmanas att alltid ha sin inhalator till hands för att lindra akuta astmaattacker.

Patienterna ska inte sättas in på Salmeterol/Flutikason Devatis under en exacerbation eller vid signifikant försämring eller akut förvärrad astma

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan uppkomma under behandling med Salmeterol/Flutikason Devatis. Patienterna ska uppmanas att fortsätta behandlingen men söka läkare om astmasymtomen förblir okontrollerade eller förvärras efter insättning av Salmeterol/Flutikason Devatis.

Ökat behov av anfallskuperande läkemedel (kortverkande bronkvidgare) eller minskat svar på anfallskuperande läkemedel tyder på försämrad astmakontroll varvid patienten ska kontrolleras av läkare.

Plötslig och progressiv försämring av astmakontrollen är potentiellt livshotande och patienten ska omedelbart bedömas av läkare. En högre inhalerad kortikosteroiddos ska övervägas.

När astmasymtomen är under kontroll kan man överväga att gradvis minska dosen av Salmeterol/Flutikason Devatis. Under nedtrappning av behandlingen är det viktigt att regelbundet kontrollera patienterna. Den lägsta effektiva dosen av Salmeterol/Flutikason Devatis ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandlingen med Salmeterol/Flutikason Devatis bör inte avbrytas abrupt på grund av risken för försämring. Behandlingen bör trappas ned under läkares övervakning.

Liksom alla inhalationsläkemedel som innehåller kortikosteroider ska Salmeterol/Flutikason Devatis administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och svamp-, virus- eller andra infektioner i luftvägarna. Om det är indicerat ska lämplig behandling sättas in utan dröjsmål.

I sällsynta fall kan Salmeterol/Flutikason Devatis orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Salmeterol/Flutikason Devatis 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.

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

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppstå med omedelbar ökning av väsende andning och andnöd efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Salmeterol/Flutikason Devatis ska då omedelbart sättas ut. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

De farmakologiska biverkningarna av behandling med β_2 -agonister, såsom tremor, palpitationer och huvudvärk, har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med 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 Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrik population nedan för information om de systemiska effekterna av inhaled kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astma 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.

Systemisk absorption av salmeterol och flutikasonpropionat sker huvudsakligen via lungorna. Eftersom användningen av en spaceranordning tillsammans med en doserad inhalator kan öka läkemedelsleveransen till lungorna bör det noteras att detta potentiellt kan leda till en ökad risk för systemiska biverkningar. Patienterna bör fortsätta att använda samma märke av spaceranordning, eftersom byte mellan olika spaceranordningar kan leda till förändringar i den dos som tillförs lungorna.

Nyttan med inhaled flutikasonpropionat bör minimera behovet av orala steroider, men hos patienter som byter från orala steroider kan risken för nedsatt binjurereserv kvarstå under avsevärd tid. Därför ska dessa patienter behandlas med särskild försiktighet och binjurebarkfunktionen kontrolleras regelbundet. Patienter som tidigare har behövt akut kortikosteroidbehandling med hög dos kan också löpa risk. Risken för en sådan kvarstående nedsättning ska alltid beaktas vid akuta och elektiva situationer som kan orsaka stress, och lämplig kortikosteroidbehandling måste övervägas. Specialistkonsultation kan krävas för att bedöma omfattningen av den nedsatta binjurefunktionen före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan öka koncentrationen av flutikasonpropionat i plasma kraftigt. Samtidig användning ska därför undvikas om inte den potentiella nyttan för patienten överväger risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. Det finns också en ökad risk för systemiska biverkningar när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat (se avsnitt 4.5).

I en 3-årig studie på patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som fick salmeterol och flutikasonpropionat som en fast doskombination administrerad via Diskus/Accuhaler jämfört med placebo, rapporterades en ökning av infektioner i nedre luftvägarna (särskilt lunginflammation och bronkit) (se avsnitt 4.8). I en 3-årig KOL-studie löpte äldre patienter, patienter med lägre kroppsmasseindex ($<25 \text{ kg/m}^2$) och patienter med mycket svår sjukdom ($\text{FEV}_1 < 30\%$ av förväntat värde) störst risk att utveckla lunginflammation, oavsett behandling. Läkare bör vara vaksamma på eventuell utveckling av lunginflammation och andra infektioner i nedre luftvägarna hos patienter med KOL, eftersom de kliniska symtomen på sådana infektioner och exacerbationer ofta överlappar varandra. Om en patient med svår KOL har drabbats av lunginflammation bör behandlingen med Salmeterol/Flutikason Devatis omprövas. Säkerheten och effekten av Salmeterol/Flutikason Devatis har inte fastställts hos patienter med KOL och därför är Salmeterol/Flutikason Devatis inte indicerat för behandling av patienter med KOL.

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall

och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbing

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

Pediatrisk population

Salmeterol/Flutikason Devatis är inte lämpligt för barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Det bör dock noteras att barn och ungdomar under 16 år som tar höga doser flutikasonpropionat (vanligtvis ≥ 1000 mikrogram/dag) kan löpa särskild risk för systemiska effekter. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämrad 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 inhaleda kortikosteroider rekommenderas. **Dosen av inhaleda kortikosteroid bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astma.**

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig användning av andra läkemedel som innehåller β -adrenergika kan ha en potentiellt additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhaleda flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Därför är kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med flutikasonpropionat osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhaleda flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's 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 potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol, ökade expositionen med 150 % efter en singeldos inhaleda flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare, såsom itrakonazol och kobicistatinnehållande produkter, och måttliga CYP3A-hämmare, såsom erytromycin, förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systemiska biverkningar.

Kombinationer bör undvikas om inte nyttan uppväger den potentiella ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, i vilket fall patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potent CYP3A4-hämmare

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

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

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

Måttliga CYP 3A4-hämmare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mängd data om gravida kvinnor (mer än 1000 graviditetsutfall) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet av salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -adrenoreceptoragonister och glukokortikoider (se avsnitt 5.3).

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

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

Amning

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

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

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

4.8 Biverkningar

Eftersom Salmeterol/Flutikason Devatis innehåller 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	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg Pneumoni Bronkit Candidainfektion i esofagus	Vanliga Vanliga ^{1,3} 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	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Förhöjda blodglukosnivåer	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter Beteendestörningar, inkluderande 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 Hjärtarytmier (inkluderande supraventrikulär takykardi och extrasystolier).	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Förmaksflimmer Kärlkramp	Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinusit 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	Muskelkramper Traumatiska frakturer Artralgi Myalgi	Vanliga Vanliga ^{1,3} Vanliga Vanliga

¹ Även rapporterad som vanlig för placebogrupperna

² Även rapporterad som mycket vanlig för placebo

³ Rapporterad under en 3-årsperiod i en studie på KOL

⁴ Se avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppstå med omedelbar ökning av väsande andning och andnöd efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Salmeterol/Flutikason Devatis ska då omedelbart sättas ut. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

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

Pediatrisk population

Salmeterol/Flutikason Devatis är inte lämpligt för barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Eventuella systemiska effekter inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression och tillväxthämning hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och beteendeförändringar, inkluderande 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier beträffande överdosering av Salmeterol/Flutikason Devatis men data om överdosering av båda aktiva substanser anges nedan:

Tecken och symtom på överdosering av salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Salmeterol/Flutikason Devatis måste sättas ut på grund av överdosering av läkemedlets β -agonistkomponent, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör kaliumhalten i serum kontrolleras. Kaliumersättning ska övervägas.

Akut: 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 av inhalerat flutikasonpropionat: 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 både akut och kronisk överdosering av flutikasonpropionat ska behandling med fast doskombination av salmeterol och flutikasonpropionat fortsätta med en 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 och farmakodynamisk effekt

Salmeterol/Flutikason Devatis innehåller salmeterol och flutikasonpropionat, vilka har olika verkningsmekanism.

De respektive verkningsmekanismerna för båda läkemedlen beskrivs nedan.

Salmeterol:

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

Salmeterol har en bronkvidgande effekt som varar längre, minst 12 timmar, än de rekommenderade doserna av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna vilken leder till minskade astmasymtom och astmaexacerbationer med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Salmeterol/flutikasonpropionat – kliniska studier på astma

I en tolv månaders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 vuxna och ungdomar med svår astma jämfördes säkerheten och effekten av salmeterol och flutikasonpropionat i en fast doskombination med inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) ensamt för att avgöra om målen för astmabehandlingen var uppnåeliga. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills ****total kontroll**

uppnåddes eller högsta dosen av studieläkemedlet nåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol och flutikasonpropionat som en fast doskombination uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades med enbart inhalerade kortikosteroider (ICS), och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

**Välkontrollerad* astma uppnåddes snabbare med den fasta doskombinationen av salmeterol och flutikasonpropionat än med enbart ICS. Tiden för behandling för 50 % av försökspersonerna att uppnå en första *välkontrollerad* vecka var 16 dagar för den fasta doskombinationen av salmeterol och flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för ICS-gruppen. I undergruppen med steroidnaiva astmatiker var tiden till en individuellt välkontrollerad vecka 16 dagar i behandlingsgruppen med fast doskombination av salmeterol och flutikasonpropionat, jämfört med 23 dagar efter behandling med ICS.

De totala studieresultaten visade:

Procentandel patienter som uppnådde *välkontrollerad (VK) och **totalt kontrollerad (TK) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/FP		FP	
	VK	TK	VK	TK
Ingen ICS (enbart SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Låg dos ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medelhög dos ICS (> 500 till $1\,000$ mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat för de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

*Välkontrollerad astma: mindre än eller lika med 2 dagar med symtompoäng över 1 (symtompoäng 1 definierad som "symtom under en kort period under dagen"), användning av SABA under mindre än eller lika med 2 dagar och mindre än eller lika med 4 tillfällen/vecka, expiratoriskt flöde över eller lika med 80 % av förväntat topputandningsflöde på morgonen, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som kräver ändrad behandling.

**Totalt kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av SABA, expiratoriskt flöde över eller lika med 80 % av förväntat topputandningsflöde på morgonen, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som kräver ändrad behandling.

Resultaten av denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram två gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling hos patienter med måttligt ihållande astma för vilka snabb kontroll av astma bedöms vara viktig (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppsstudie på 318 patienter med ihållande astma i åldern ≥ 18 år utvärderades säkerhet och tolerabilitet vid administrering av två inhalationer två gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol och flutikasonpropionat under två veckor. Studien visade att en dubblering av inhalationerna för alla styrkor av salmeterol och flutikasonpropionat i upp till 14 dagar gav en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor- 1 patient [1 %] mot 0, palpitationer- 6 [3 %] mot 1 [< 1 %], muskelkramper- 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]) och en liknande incidens av biverkningar relaterade till inhalationssteroider (t.ex. oral candidiasis- 6 [6 %] mot 16 [8 %], heshet- 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med en dos två gånger dagligen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör beaktas om läkaren överväger en dubblering av dosen salmeterol och flutikasonpropionat till vuxna patienter som behöver ytterligare korttidsbehandling (upp till 14 dagar) med inhalationssteroider.

Astma

SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) var en 28 veckor lång amerikansk studie som undersökte säkerheten hos salmeterol jämfört med placebo som tillägg till den vanliga behandlingen hos vuxna och ungdomar. Även om det inte fanns några signifikanta skillnader för det primära

effektmåttet, det sammanlagda antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande incidenter, visade studien en signifikant ökning av astmarelaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall hos 13 176 patienter som behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall hos 13 179 patienter som fick placebo). Studien var inte utformad för att undersöka effekterna av samtidig användning av inhalerade kortikosteroider, och endast 47 % av försökspersonerna uppgav att de använde inhalerade kortikosteroider vid studiens början.

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

Två multicenterstudier på 26 veckor genomfördes för att undersöka säkerheten och effekten av salmeterol-FP jämfört med enbart FP. Den ena studien omfattade vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien) och den andra barn i åldern 4–11 år (VESTRI-studien). De deltagande patienterna hade måttlig till svår ihållande astma med en historia av astmarelaterade sjukhusinläggningar eller astmaförvärringar under det föregående året. Det primära syftet med studien var att undersöka om tillägget av LABA till ICS-behandling (salmeterol-FP) var icke-underlägset jämfört med enbart ICS-behandling (FP) vad gäller risken för allvarliga astmarelaterade händelser (astmainducerade sjukhusinläggningar, endotrakeal intubation och död). Ett sekundärt mål med dessa studier var att undersöka om effekten av ICS/LABA (salmeterol-FP) är överlägsen jämfört med enbart ICS-behandling (FP) när det gäller svåra astmaexacerbationer (definierade som försämring av astma med behov av ytterligare systemiska kortikosteroider under minst 3 dagar eller en inläggning på sjukhus eller öppenvård på grund av astma, som dessutom måste behandlas med systemiska kortikosteroider).

Totalt 11 679 respektive 6 208 försökspersoner randomiserades i AUSTRI- och VESTRI-studierna och behandlades i enlighet därmed. I båda studierna uppnåddes icke-underlägsenhet för det primära effektmåttet avseende säkerhet (se tabell nedan).

Allvarlig astma orsakade incidenter 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)
Kombinerad effektmått (astma som orsakat sjukhusinläggning, endotrakeal intubation eller dödsfall)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP riskkvot (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Dödsfall	0	0	0	0
Astma orsakade sjukhusinläggning	34	33	27	21
Endotrakeal intubation	0	2	0	0

^a Icke-underlägsenhet fastställdes när den resulterande övre skattningen av 95 % KI för den relativa risken var mindre än 2,0.

^b Icke-underlägsenhet fastställdes när den resulterande övre uppskattningen av 95 % KI för den relativa risken var mindre än 2,675.

Båda studierna visade en minskning av tiden till den första astmaförvärringen för salmeterol-FP jämfört med FP för det sekundära effektmåttet, men endast AUSTRI-studien uppnådde statistisk signifikans:

	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 astmaförvärring	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP riskkvot (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrisk population

Salmeterol/Flutikason Devatis är inte lämpligt för barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Följande information avser en lägre dos av den fasta kombinationen av dessa två aktiva substanser, dvs. en dos och styrka som inte finns tillgänglig med Salmeterol/Flutikason Devatis.

I studien SAM101667, som omfattade 158 barn i åldern 6 till 16 år med symtomatisk astma, var kombinationen salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som en fördubblad dos flutikasonpropionat när det gäller symptomkontroll och lungfunktion. Denna studie var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en randomiserad studie med barn i åldern 4 till 11 år [n=428] jämfördes salmeterol/flutikasonpropionat Diskus (50/100 mikrogram, en inhalation två gånger dagligen) med salmeterol/flutikasonpropionat dosinhalator (25/50 mikrogram, två inhalationer två gånger dagligen) under en 12 veckors behandlingsperiod. Den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen i genomsnittligt morgonens högsta utandningsflöde under veckorna 1–12 var 37,7 l/min i Diskus-gruppen och 38,6 l/min i MDI-gruppen. Förbättringar sågs också i båda behandlingsgrupperna när det gäller räddningsinsatser och symptomfria dagar och nätter.

En multicenterstudie på 8 veckor, dubbelblind, genomfördes för att utvärdera säkerheten och effekten av salmeterol-FP dosinhalator (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) jämfört med enbart FP (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) hos japanska barn (6 månader till 4 år) med bronkialastma hos barn. Nittionio procent (148/150) och nittiofem procent (142/150) av patienterna som randomiserats till att få salmeterol-FP respektive enbart FP fullföljde den dubbelblinda perioden av studien. Säkerheten vid långvarig behandling med salmeterol-FP dosinhalator (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen) utvärderades under en 16 veckor lång, öppen förlängningsperiod. Nitte procent (268/288) fullföljde förlängningsperioden. Studien uppnådde inte sitt primära effektmått, som var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i den totala astmasymtomskalan (dubbelblind period). Ingen statistiskt signifikant överlägsenhet till förmån för salmeterol-FP jämfört med FP kunde påvisas (95 % KI [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Det finns inga uppenbara skillnader i säkerhetsprofilen mellan salmeterol-FP och enbart FP (8 veckors dubbelblind period). Dessutom identifierades inga nya säkerhetssignaler vid administrering av salmeterol-FP under den 16 veckor långa öppna förlängningsperioden. Uppgifterna om salmeterol-FP:s effekt och säkerhet är dock otillräckliga för att fastställa nytta/riskbalansen för salmeterol-FP hos barn under 4 år.

Läkemedel innehållande flutikasonpropionat för behandling av astma under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk kohortstudie baserad på elektroniska patientjournaler från Storbritannien genomfördes för att fastställa risken för allvarliga medfödda missbildningar, särskilt efter administrering av enbart inhalerad FP och av kombinationen salmeterol-FP under första trimestern, i förhållande till inhalerade kortikosteroider som inte innehåller FP. Ingen placebokontrollgrupp ingick i denna studie.

131 diagnostiserade allvarliga medfödda missbildningar identifierades i astmakohorten med 5362 graviditeter under ICS-behandling; 1612 (30 %) gravida kvinnor hade behandlats med FP eller salmeterol-FP, varav 42 diagnostiserade allvarliga medfödda missbildningar identifierades. Den justerade oddskvoten för allvarliga medfödda missbildningar, diagnostiserade efter ett år, var 1,1 (95 % KI: 0,5 – 2,3) för FP-exponerade jämfört med icke-FP-, ICS-exponerade gravida kvinnor med måttlig astma och 1,2 (95 % KI: 0,7 – 2,0) för gravida kvinnor med allvarlig till svår astma. Ingen skillnad i risken för allvarliga medfödda missbildningar identifierades efter behandling under första trimestern med enbart FP jämfört med salmeterol-FP. Den absoluta risken för allvarliga medfödda missbildningar över hela astmasvårighetsgraden 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 astmabehandling i General Practice Research Database (2,8 fall av allvarliga medfödda missbildningar per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När salmeterol och flutikasonpropionat administrerades i kombination via inhalation var farmakokinetiken för varje komponent liknande den som observerades när läkemedlen administrerades separat. För farmakokinetiska ändamål kan därför varje komponent betraktas separat.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan, därför är plasmanivåerna inte en indikation på terapeutiska effekter. Dessutom finns endast begränsade data tillgängliga om farmakokinetiken för salmeterol på grund av de tekniska svårigheterna att analysera läkemedlet i plasma på grund av de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhaled dosering.

Flutikasonpropionat

Den absoluta biotillgängligheten av en engångsdos inhaled flutikasonpropionat hos friska försökspersoner varierar mellan cirka 5 och 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalationsanordning som används. Hos patienter med astma har en lägre grad av systemisk exponering för inhaled flutikasonpropionat observerats.

Systemisk absorption sker huvudsakligen genom lungorna och är initialt snabb och sedan långvarig. Resten av den inhaled dosen kan sväljas, men bidrar minimalt till systemisk exponering på grund av den låga vattenlösligheten och pre-systemisk metabolism, vilket resulterar i en oral tillgänglighet på mindre än 1 %. Den systemiska exponeringen ökar linjärt med ökande inhaled dos.

Flutikasonpropionatets disposition kännetecknas av hög plasmaklaren (1150 ml/min), stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på cirka 8 timmar.

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras mycket snabbt från den systemiska cirkulationen. Den huvudsakliga vägen är metabolismen till en inaktiv karboxylsyrametabolit, genom cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andra oidentifierade metaboliter finns också i avföringen.

Njurclearance för flutikasonpropionat är försumbar. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter. Huvuddelen av dosen utsöndras i avföringen som metaboliter och oförändrat läkemedel.

Pediatrik population

Salmeterol/Flutikason Devatis är inte lämpligt för barn under 12 år (se avsnitt 4.2). Följande information avser lägre doser av de fasta kombinationerna av dessa två aktiva substanser, dvs. doser och styrkor som inte finns tillgängliga med Salmeterol/Flutikason Devatis.

Effekten av 21 dagars behandling med den fasta doskombinationen av salmeterol och flutikasonpropionat Evohaler 25/50 mikrogram administrerad via en tryckdoserad inhalator (pMDI) (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan spacer) eller den fasta doskombinationen av salmeterol och flutikasonpropionat administrerad som inhalationspulver via 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 flutikasonpropionat var likartad vid administrering via pMDI med spacer (107 pg tim/ml [95 % KI: 45,7, 252,2]) och vid administrering som inhalationspulver via Diskus (138 pg tim/ml [95 % KI: 69,3, 273,2]), men lägre vid administrering via pMDI utan spacer (24 pg tim/ml [95 % KI: 9,6, 60,2]).

Systemisk exponering för salmeterol var likartad vid administrering via pMDI utan spacer, via pMDI med spacer och som inhalationspulver via Diskus (126 pg tim/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pg tim/ml [95 % KI: 54, 200] respektive 110 pg tim/ml [95 % KI: 55, 219]).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier av salmeterol och flutikasonpropionat som givits separat är effekter som är associerade med förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier på djur har glukokortikosteroider visat sig kunna orsaka missbildningar (gomspalt, skelettmisbildningar). Dessa resultat från djurförsök förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier med salmeterol har visat embryofetal toxicitet endast vid höga exponeringsnivåer. Vid samtidig administrering ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser associerade med kända glukokortikoidinducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genotoxicitet.

Det CFC-fria drivmedlet norfluran har visat sig inte ha någon toxisk effekt vid mycket höga ångkoncentrationer, långt över de koncentrationer som patienter sannolikt utsätts för, hos ett stort antal djurarter som dagligen exponerats under två års tid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Drivmedel: norfluran (HFA 134a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

Metallbehållaren innehåller en trycksatt vätska. Utsätt den inte för temperaturer över 50 °C och skydda mot direkt solljus. Stick inte hål på eller bränn metallbehållaren, även om den är tom.

Liksom med de flesta inhalationsläkemedel i trycksatta metallbehållare kan den terapeutiska effekten av detta läkemedel minska när behållaren är kall.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suspensionen finns i en invändigt lackerad, trycksatt metallbehållare av aluminiumlegering med en volym på 14 ml, förseglad med en doseringsventil. Metallbehållarna är monterade i en plastinhalator med ett spraymunstycke och försedda med skyddshuv. Inhalatorn har en inbyggd dosindikator som visar hur många doser medicin som återstår. Numret visas genom ett fönster på framsidan av plathöljet. När dosindikatorn närmar sig 40 återstående doser börjar bakgrundsfärgen ändras från grön till röd.

En trycksatt metallbehållare ger 120 doser.

Enheterna finns i kartongförpackningar som innehåller:

1 x 120 doser Inhalator
eller 2 x 120 doser Inhalator
eller 3 x 120 doser Inhalator
eller 10 x 120 doser Inhalator (sjukhusförpackning)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Tyskland

8.NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/125 mikrogram/dos: 61446
Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/250 mikrogram/dos: 57114

9.DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/125 mikrogram/dos: 2021-11-30
Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/250 mikrogram/dos: 2019-01-25

Datum för förnyat godkännande:

Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/125 mikrogram/dos: 2023-12-20
Salmeterol/Flutikason Devatis 25 mikrogram/250 mikrogram/dos: 2023-12-20

10.DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-27