

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för  
vårdpersonal.*

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Flutide Diskus 50 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos  
Flutide Diskus 100 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos  
Flutide Diskus 250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos  
Flutide Diskus 500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje avdelad dos innehåller flutikasonpropionat 50 mikrogram,  
100 mikrogram, 250 mikrogram respektive 500 mikrogram.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELFORM**

Inhalationspulver, avdelad dos.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Bronkialastma.

För behandling av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom, KOL, (FEV1 < 50% av beräknat normalvärde) i kombination med långtidsverkande bronkdilaterare hos patienter med upprepade försämringsperioder i sjukdomshistorien.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Flutide Diskus är endast avsedd för oral inhalation.

Patienten ska göras medveten om att behandlingen med Flutide Diskus är förebyggande och för att uppnå optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att använda Flutide Diskus dagligen, även vid symtomfrihet.

Om patienten upplever att effekten av kortverkande bronkvidgande behandling blir mindre eller att det behövs fler inhalationer än vanligt måste läkare uppsökas.

Dosen ska titreras tills symtomkontroll uppnås eller reduceras till den lägsta effektiva dosen, beroende på individuell respons.

### *Astma*

Doseringen är individuell.

### *Vuxna och ungdom över 16 år:*

50 - 500 mikrogram 2 gånger dagligen.

### *Barn 4 år och äldre:*

50 - 200 mikrogram 2 gånger dagligen. Flutide Diskus rekommenderas inte till barn under 4 år.

Vid förskrivning till astmatiker bör det beaktas att flutikasonpropionat är lika effektivt som andra inhalationssteroider vid ungefär halva dagliga dosen uttryckt i mikrogram, t ex 100 mikrogram flutikasonpropionat motsvarar ungefär 200 mikrogram beklometasonpropionat (inhalationsspray med freoner) eller budesonid.

För patienter med svår astma och i samband med exacerbationer kan, som alternativ till orala steroider, en tillfällig doshöjning behövas (hos vuxna upp till 2000 mikrogram/dygn). Behandlingseffekten ska följas upp och för underhållsbehandling ska lägsta effektiva dos eftersträvas.

### *KOL*

#### *Vuxna:*

500 mikrogram 2 gånger dagligen.

Behandlingen med Flutide Diskus kan i vissa fall ersätta oral steroidbehandling eller i många fall möjliggöra reduktion av den orala steroiddosen.

Undertryckt hypofys-binjurebarkfunktion kan restitueras efter en tids behandling med Flutide Diskus sedan orala steroider seponerats.

För patienter, som är beroende av orala steroider rekommenderas att Flutide Diskus ges under 10 dagar tillsammans med den tidigare använda orala steroiddosen. Därefter reduceras den orala dosen successivt med t ex 2,5 mg prednisolon eller motsvarande per månad till lägsta möjliga nivå.

Endast styrkorna 250 eller 500 mikrogram/dos är lämplig för denna dosering.

Vid akut försämring, särskilt i samband med ökad viskositet och slemluggar, bör behandlingen kompletteras med en kortvarig oral steroidkur.

#### *Speciella patientgrupper:*

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

#### *Hantering:*

Efter att inhalatorn öppnats, matas en dos fram. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras. Därefter ska inhalatorn stängas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet (allergi) mot flutikasonpropionat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Innan medicineringen påbörjas ska eventuell bronkkonstriktion behandlas, eftersom effekten annars kan bli sämre än förväntat.

Flutide Diskus är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas, utan för rutinmässig långtidsbehandling. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtom tyder på försämrad astmakontroll. I dessa fall bör patientens behandlingsplan utvärderas, varför patienten bör uppmanas att kontakta läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas. För patienter i riskzonen bör dagliga lungfunktionsmätningar sättas in.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås (se avsnitt 4.8).

Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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.

Patienter som får högre doser än rekommenderat ska noggrant monitoreras och doseringen gradvis reduceras.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas.

Med anledning av risken för nedsatt binjurebarksfunktion, ska patienter som överförs från orala steroider till inhalerat flutikasonpropionat behandlas med särskild försiktighet, och binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet.

Efter påbörjad behandling med Flutide Diskus, ska utsättande av systemisk terapi ske gradvis och patienter uppmuntras att bära ett kort med information om att tilläggsterapi kan krävas under stress.

Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer inklusive kirurgi och stressande elektiva situationer, speciellt för patienter som har använt höga doser under en lång tid, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts (se avsnitt 4.9). Likaså kan utbyte av systemisk steroidbehandling mot inhalerad behandling avslöja allergier såsom allergisk rinit eller eksem som tidigare kontrollerats av det systemiska läkemedlet.

Dessa patienter kan också initialt få trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk samt någon gång illamående och kräkningar. Detta är tecken på minskad generell steroidpåverkan.

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

Flutide Diskus ska ges med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos.

Flutide Diskus innehåller laktos upp till 12,5 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer.

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

Det har förekommit rapporter om kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter som behandlas med flutikasonpropionat och den starka CYP3A4 hämmaren ritonavir, vilket resulterat i systemiska, kortikosteroida effekter inklusive Cushing´s syndrom och binjurebarksuppression. Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Detta bör behandlas omedelbart med

en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare. Behandlingen med flutikasonpropionat ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

Försiktighet bör iakttas vid överföring av patienter till Flutide Diskus särskilt om försämrade binjurefunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling kan misstänkas.

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. Barn och ungdom under 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen  $\geq 1000$  mikrogram per dag) är en speciell riskgrupp. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av 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.

Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

*Pneumoni hos patienter med KOL*



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

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

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

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

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

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

En interaktionsstudie i friska individer visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) kraftigt ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat, och som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Det har förekommit kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som fått intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat tillsammans med ritonavir, med

systemiska kortikosteroida effekter inklusive Cushing´s syndrom och binjurebarksuppression som följd. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta cytokrom CYP3A4-hämmaren, ketokonazol ökade expositionen 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 läkemedel som innehåller itrakonazol och kobicistat förväntas också öka den systemiska expositionen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Försiktighet bör därför iakttas och långtidsbehandling med denna typ av läkemedel bör om möjligt undvikas. Studier har även visat att erytromycin ger en försumbar ökning av systemexpositionen för flutikasonpropionat utan någon nämnvärd minskning av serumkortisolkoncentrationen.

## **4.6 Graviditet och amning**

### *Fertilitet*

Det finns inga data på humanfertilitet. Djurstudier indikerar ingen effekt av flutikasonpropionat på manlig eller kvinnlig fertilitet.

### *Graviditet*

Det finns begränsad data på gravida kvinnor. Under graviditet bör flutikasonpropionat ges endast då nyttan för mamman överväger de tänkbara riskerna för fostret. Lägsta effektiva dos av flutikason ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Resultat från en retrospektiv epidemiologisk studie visade inte på en ökad risk för större medfödda missbildningar efter exponering av flutikasonpropionat jämfört med andra inhalede kortikosteroider under graviditetens första trimester.

Reproduktionsstudier på djur har endast visat på effekter som är karaktäristiska för glukokortikosteroider vid en systemisk exponering som överskrider den man ser vid inhalation av rekommenderade terapeutiska doser.

### *Amning*

Utsöndring av flutikasonpropionat i bröstmjolk hos människa har inte studerats.

Vid mätbara plasmanivåer hos digivande råttor efter subkutan administrering, fanns även indikationer på flutikasonpropionat i mjölken. Efter inhalation av flutikasonpropionat i rekommenderade doser förväntas dock plasmanivåerna hos patienter vara låga. Mammans behov av behandling med Flutide Diskus och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Specifika studier över om Flutide Diskus påverkar förmågan att köra bil eller handha maskiner saknas. Det är dock osannolikt att flutikasonpropionat har någon sådan påverkan.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen. Mycket sällsynta biverkningar har hämtats från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Mycket vanliga
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Vanliga
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	

	<p>Kutana överkänslighetsreaktioner</p> <p>Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg), andningssymtom (dyspné och/eller bronkospasm). Anafylaktiska reaktioner</p>	<p>Mindre vanliga</p> <p>Mycket sällsynta</p>
Endokrina systemet	<p>Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet</p>	<p>Mycket sällsynta</p>
Metabolism och nutrition	<p>Förhöjda blodglukosnivåer</p>	<p>Mycket sällsynta</p>
Psykiska störningar	<p>Oro, sömnstörningar och beteendestörningar inklusive hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)</p>	<p>Mycket sällsynta</p> <p>Ingen känd frekvens</p>

	Depression, aggression (främst hos barn)	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsirritation	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga
	Paradoxal bronkospasm	Mycket sällsynta
	Epistaxis	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	*Vanliga
Ögon	Katarakt och glaukom	Mycket sällsynta
	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens

\*Blåmärken har rapporterats under 3 år i en KOL-studie.

Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom gurgling med vatten efter att Flutide Diskus använts.

Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Flutide Diskus.

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing´s syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. (se avsnitt 4.4).

Förhöjda blodglukosnivåer har rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **4.9 Överdoser**

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

Vid kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation finns risk för betydande binjurebarksuppression (se avsnitt 4.4). Det kan då bli nödvändigt att kontrollera binjurefunktionen. Mycket sällsynta rapporter har förekommit gällande akut binjurebarkskris hos barn som exponerats för högre doser än vad som är godkänt (vanligtvis 1000 mikrogram dagligen och mer), över längre perioder (flera månader eller år). Bland de reaktioner som observerats ingår hypoglykemi och följdtilstånd av minskad

medvetenhet och/eller kramper. Situationer som skulle kunna utlösa en akut binjurebarkskris omfattar trauma, kirurgi, infektion eller snabb minskning av dosen.

Om överdosering skett med flutikasonpropionat kan behandling med Flutide Diskus fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar (glukokortikoider)

ATC-kod: R03BA05

Flutide Diskus innehåller flutikasonpropionat, en glukokortikoid med antiinflammatorisk effekt.

Behandling med Flutide Diskus inhalationspulver är en profylaktisk terapi. Full effekt av Flutide uppnås först efter 4-7 dagars behandling.

I inhalationspulvret är flutikasonpropionat mikroniserat och blandat med laktos. Huvuddelen av partiklarna är mindre än 5 mikrometer. Inhalationstekniken fungerar även vid ett lågt inspiratoriskt flöde.

#### ***Kliniska studier vid KOL***

##### *TORCH studie*

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med Seretide Diskus 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol Diskus 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total mortalitet ("all cause mortality") hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde



(före bronkdilaterare) på FEV1 <60 % av förväntat normalvärde randomiserades till dubbel-blind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider.

Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad total mortalitet efter tre år för Seretide mot placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Total mortalitet efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (KI) p-värde	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Hazard Ratio Seretide 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1.13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

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

KI = konfidensintervall

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med Seretide jämfört mot placebo under treårsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån  $p < 0,05$ .

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 Seretide.

Antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med Seretide-behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (i medeltal för Seretide-gruppen 0,85 jämfört mot 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 för placebo). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19 % till 31 %;  $p < 0,001$ ) jämfört 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 Seretide 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.

Sannolikheten att under 3-årsperioden få pneumoni rapporterat som biverkning uppskattades till 12,3 % för placebo, 13,3 % för salmeterol, 18,3 % för FP och 19,6 % för Seretide (Hazard ratio för Seretide mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 till 2,01,  $p < 0,001$ ). Ingen ökning av pneumonirelaterade dödsfall sågs. Antal dödsfall under behandlingstiden där pneumoni bedömdes vara primärorsaken var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för Seretide. Det fanns ingen signifikant skillnad i frakturfrekvens (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP och 6,3 % Seretide; Hazard ratio för Seretide mot placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 till 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer ungefär 5-11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker eller patienter med KOL har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

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

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

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4-enzymen till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

50 mikrogram 18 månader

100 mikrogram 2 år

250 mikrogram 3 år

500 mikrogram 3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30° C.

Flutide Diskus är förpackad i en foliepåse som ska öppnas först vid användning. När foliepåsen öppnats kan den slängas.

Har foliepåsen öppnats ska Flutide Diskus förvaras torrt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Flutide Diskus är en formgjuten plastinhalator, i vilken inhalationspulvret ligger förpackat i avdelade blisterdoser i en folieremsa, med ett PVC-skikt närmast pulvret, med ett avrivbart hölje.

Flutide Diskus är förpackad i en foliepåse i en kartong med garantiförslutning i förpackningsstorleken 1 x 60 doser.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar.

Detaljerad bruksanvisning medföljer förpackningen.

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

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 SOLNA

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Flutide Diskus 50 mikrogram/dos: 12416

Flutide Diskus 100 mikrogram/dos: 12417

Flutide Diskus 250 mikrogram/dos: 12418

Flutide Diskus 500 mikrogram/dos: 12419

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

Första godkännandet: 1995-05-24

Förnyat godkännande: 2008-10-29

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2017-08-31