

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

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dos, inhalationspulver, avdelad dos

Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dos, inhalationspulver, avdelad dos

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avdelad dos Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller:

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 250 mikrogram flutikasonpropionat.

Detta motsvarar en inhalerad dos på:

45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 233 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 12,20 mg per avdelad dos.

Varje avdelad dos Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller:

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Detta motsvarar en inhalerad dos på:

45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 465 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 11,95 mg per avdelad dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Vitt, homogent pulver.

Pulvret finns i en folieremsa i avdelade doser och inhaleras ur en lila torrpulverinhalator av plast.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Astma

Airflusal Forspiro är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande  $\beta_2$ -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinering med inhalerad kortverkande  $\beta_2$ -agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande  $\beta_2$ -agonist.

### **Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)**

Airflusal Forspiro är indicerad för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett FEV<sub>1</sub> <60 % av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

*Administreringsätt:*

Airflusal Forspiro är endast avsedd för inhalation.

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Airflusal Forspiro ska användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare.

**Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.**

**När symtomkontroll upprätthålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalerade kortikosteroider.**

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande  $\beta_2$ -agonist titreras till Airflusal Forspiro givet en gång om dagen när detta bedöms upprätthålla effektiv symtomkontroll. Vid dosering en gång om dagen ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär och på morgonen vid besvär främst under dagtid.

Dosen av Airflusal Forspiro ska anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av  $\beta_2$ -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

### **Dosering:**

Rekommenderade doser:

### **Astma**

*Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:*

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen  
eller

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Airflusal Forspiro kan prövas under kort tid som inledande underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår långvarig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande

bronkdilaterare och medelsvår eller svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall är den rekommenderade inledningsdosen 1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat (givet enskild eller som en fast kombination) 2 gånger dagligen.

När symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny undersökning göras för att bedöma om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat som inledande underhållsbehandling när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Airflusal Forspiro är inte avsett som inledande behandling vid mild astma.

Salmeterol/flutikasonpropionat i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

För doser som inte kan uppnås med Airflusal Forspiro finns andra salmeterol/flutikason-preparat i andra styrkor.

## **KOL**

### *Vuxna:*

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

### *Speciella patientgrupper:*

Ingen dosjustering krävs hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

### *Pediatrik population:*

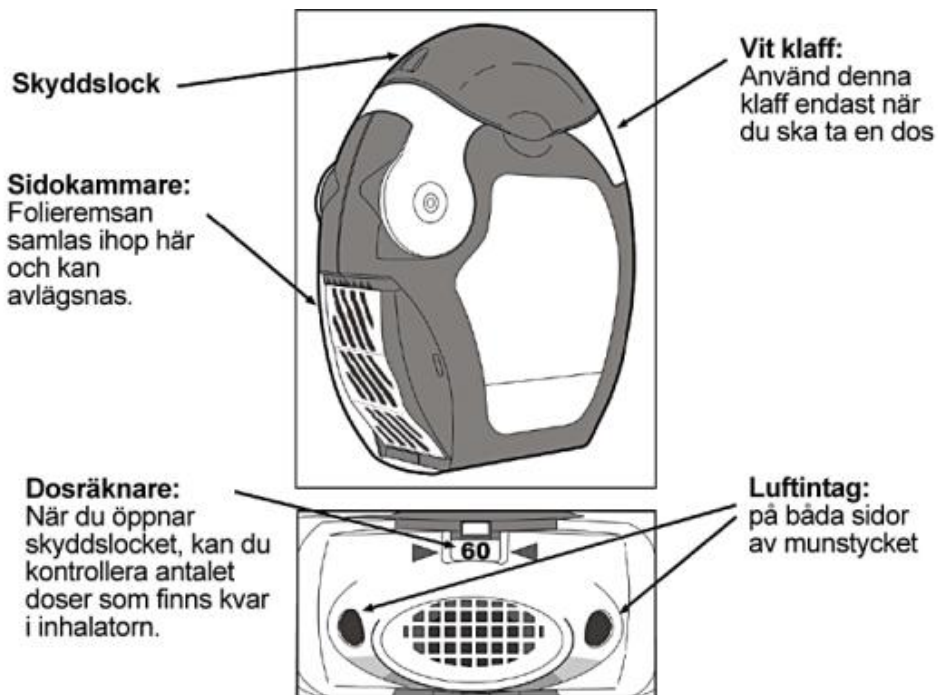
Airflusal Forspiro ska inte användas till barn.

## **Bruksanvisning:**

Patienter ska visas hur inhalatorn ska användas och användningen ska kontrolleras regelbundet.

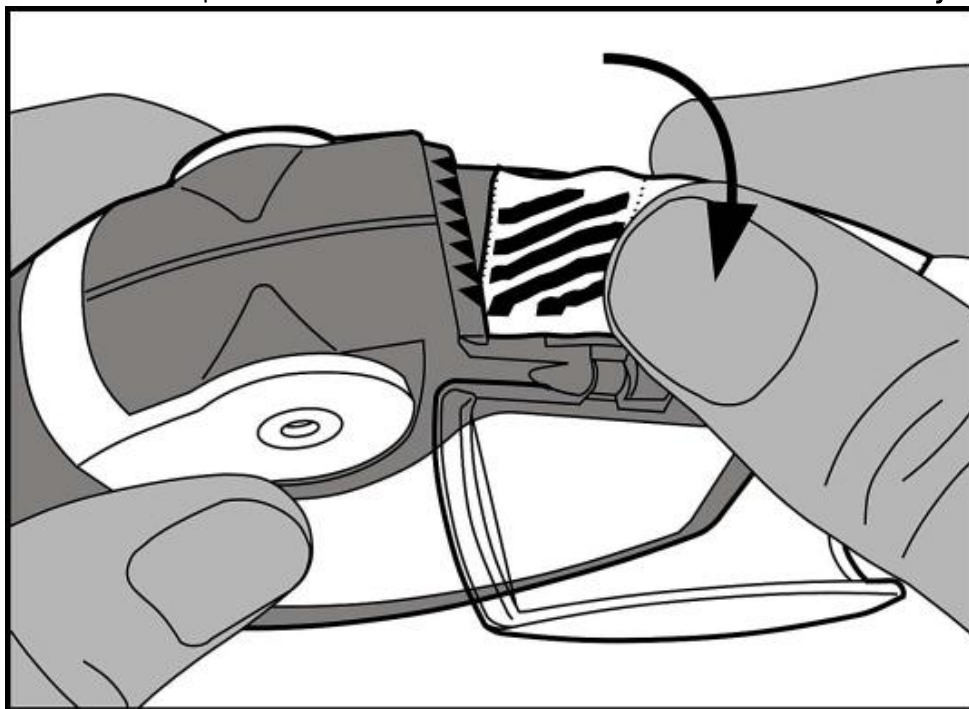
Inhalatorn innehåller 60 doser i pulverform i en hoprullad folieremsa. Inhalatorn har en dosräknare som räknar ner från 60 till 0 och visar hur många doser som finns kvar. När antalet kvarvarande doser är 10 eller mindre, anges siffrorna mot röd bakgrund.

Inhalatorn kan inte fyllas på - därför ska den kasseras när den är tom och ersättas med en ny inhalator.



### Innan inhalatorn används

- Den genomskinliga luckan till sidokammaren ska öppnas.
- Stycket av folieremsa som finns i sidokammaren ska avlägsnas genom att försiktigt riva av hela remsan mot "tänderna" på kammarens sida. Se bilden nedan. Man får inte **dra eller rycka** i remsan.



- Luckan till sidokammaren ska stängas och den använda folieremsa ska kasseras.

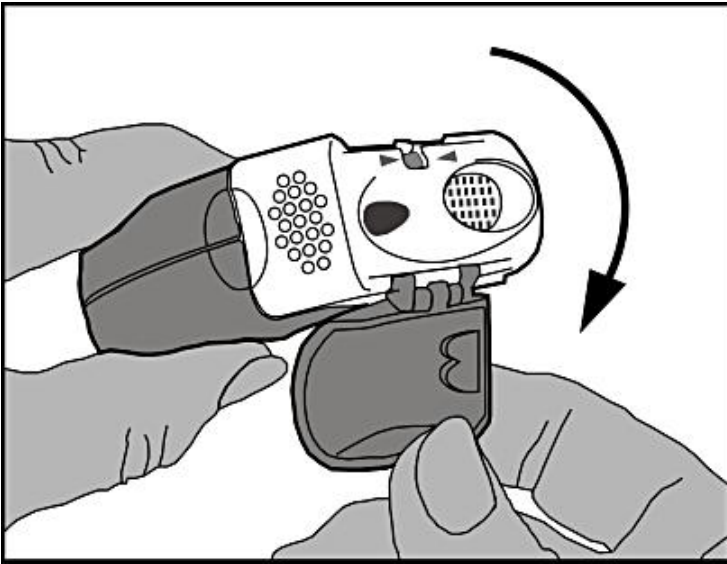
**Obs:** När inhalatorn används, kommer sidokammaren småningom att fyllas av använd folieremsa.

Folieremsa märkta med **svarta linjer innehåller inget läkemedel**. Småningom kommer sifferförsedda avsnitt av folieremsa att synas i sidokammaren. **Fler än 2 avsnitt av folieremsa får inte samlas i sidokammaren.** Annars kan inhalatorn stockas. Remsa ska rivas av försiktigt såsom bilden ovan visar och kasseras på ett säkert sätt.

### Hur inhalatorn används

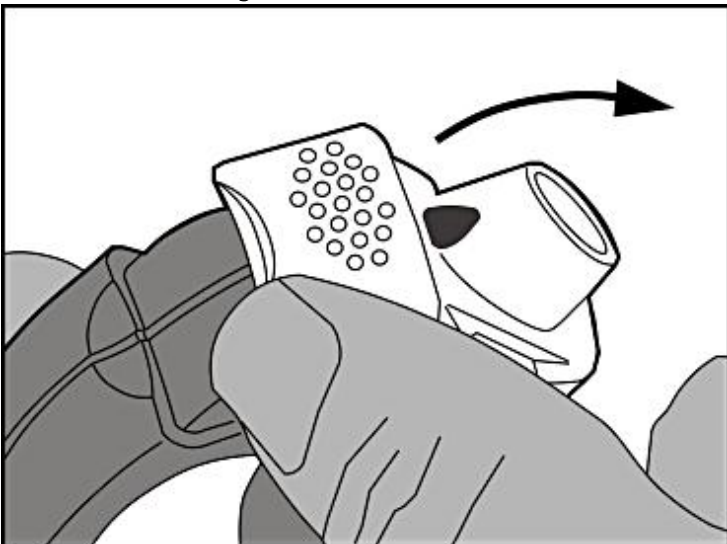
Inhalatorn ska hållas i handen såsom bilderna visar.

#### 1. Öppna



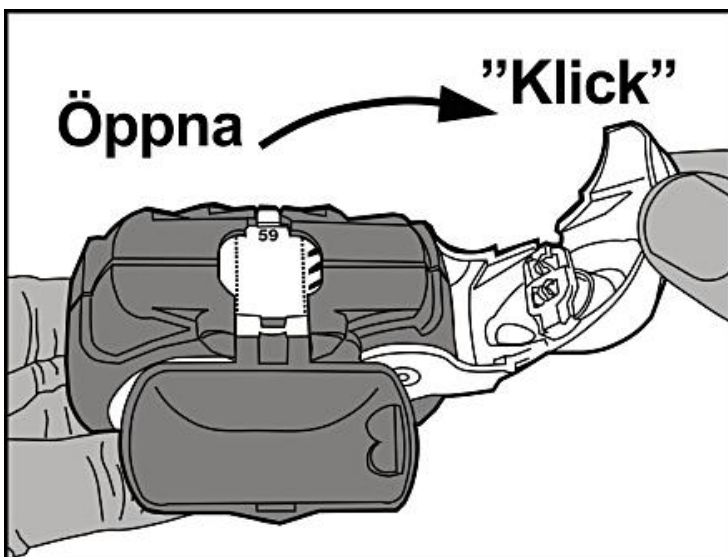
- Skyddslocket ska öppnas nedåt för att munstycket ska komma fram.
- Dosräknaren ska kontrolleras för att se hur många doser som finns kvar i inhalatorn.

## 2. Förbered doseringen

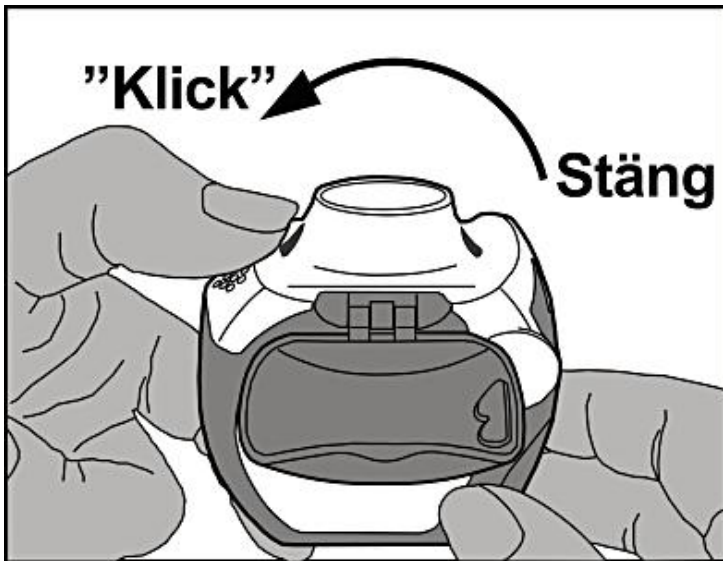


- Ändan av den vita klaffen ska lyftas upp. Sidokammaren ska vara stängd.

**Obs:** Den vita klaffen får öppnas endast när patienten är beredd att inhalera en dos av läkemedlet i inhalatorn. Om patienten leker med den vita klaffen kommer han/hon att förlora läkemedelsdoser.



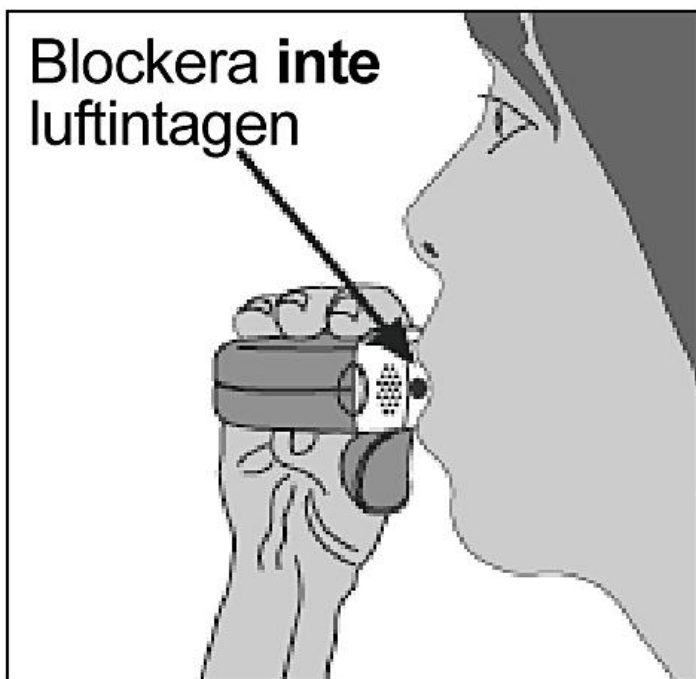
- **Öppna:** Den vita klaffen ska vridas till ytterläget ända tills ett klick hörs. Denna rörelse flyttar en ny läkemedelsdos i rätt position med siffran uppåt.



- **Stäng:** Sedan ska den **vita klaffen stängas** helt så att den går tillbaka i sitt ursprungsläge med ett klick. Nu är inhalatorn färdig för omedelbar användning.

### 3. Inhalera

- Patienten ska andas ut så mycket som känns bekvämt. Utandningen ska ske med munnen borta från munstycket. Patienten får **aldrig andas ut genom** inhalatorn, eftersom detta kan påverka doseringen.
- Inhalatorn ska hållas så att **skyddslocket pekar neråt**.
- Läpparna ska slutas tätt kring munstycket.
- Patienten ska andas in jämnt och djupt genom inhalatorn, inte genom näsan.



- Inhalatorn ska tas bort från munnen och **andan ska hållas i 5-10 sekunder** eller så länge som känns bekvämt.
- Patienten ska sedan andas ut långsamt, **men inte genom inhalatorn**.
- Skyddslocket ska stängas över munstycket.
- Munnen ska sköljas med vatten som sedan ska spottas ut. Detta minskar risken för svampinfektion i munnen och heshet.

## Rengöring

- Utsidan av munstycket ska vid behov torkas av med en ren, torr duk.
- Inhalatorn får inte plockas isär för rengöring eller något annat ändamål!
- Inhalatordelarna får aldrig rengöras med vatten eller fuktiga dukar, eftersom fukt kan påverka doseringen!
- Nålar eller andra vassa föremål får aldrig stickas in i munstycket eller någon annan del av inhalatorn, eftersom inhalatorn kan skadas!

## 4.3 Kontraindikationer

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

Airflusal Forspiro är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Airflusal Forspiro ska inte påbörjas under astmaexacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Airflusal Forspiro. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter inledning av behandling med Airflusal Forspiro.

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 ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

När astmasymtomen är under kontroll kan en gradvis nedtrappning av dosen Airflusal Forspiro övervägas. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen salmeterol/flutikason ska användas (se avsnitt 4.2).

Patienter med KOL-exacerbationer ska vanligen behandlas med systemiska kortikosteroider. Därför ska patienter uppmanas att kontakta läkare om symtomen försvåras under behandling med Airflusal Forspiro. Behandling med Airflusal Forspiro ska inte avbrytas plötsligt 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.

Som med övriga inhalerade kortikosteroider ska Airflusal Forspiro ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

I sällsynta fall kan Airflusal Forspiro orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer, och en lätt övergående minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Airflusal

Forspiro ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller benägenhet för låga serumnivåer av kalium.

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

Som vid övrig inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Airflusal Forspiro-behandlingen ska då omedelbart avbrytas. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ behandling ges vid behov.

De farmakologiska biverkningarna av  $\beta_2$ -agonistbehandling som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Airflusal Forspiro innehåller högst 12,2 mg laktos per dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer.

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 peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mera sällan 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 kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför viktigt att patienten följs upp regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalationsform minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astma uppnås.**

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

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarkfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjuresfunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer. Adekvat kortikosteroidbehandling bör alltid övervägas i dessa situationer. Bedömning av omfattningen av den nedsatta binjuresfunktionen 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 kortikosteroiden, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat (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 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.

Data från en stor klinisk studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller mortalitet ökade hos afroamerikaner, när salmeterol används jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Det är inte känt om detta beror på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter av svart afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men söka läkare om astmasymtomen kvarstår eller förvärras under behandling med Airflusal Forspiro.

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt ger en signifikant ökad systemisk exponering för salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt OTc-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 kortikosteroider. 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. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös kororetinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

## Pediatrik population

Barn och ungdomar < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen  $\geq$  1000 mikrogram/dag) kan vara vid särskild risk. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mera sällan 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 får långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger effektiv symptomkontroll av astman.**

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

$\beta$ -adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva  $\beta$ -blockerare ska undvikas om inte tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid  $\beta_2$ -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  $\beta$ -adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

### **Flutikasonpropionat**

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av hög första passagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner med flutikasonpropionat är därför osannolika.

En interaktionsstudie med friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (en mycket potent hämmare av cytokrom P450 3A4) 100 mg 2 gånger dagligen ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushings syndrom och binjuresuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie med friska frivilliga visades att den något mindre potenta cytokrom P450 3A4- hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen med 150 % efter en engångsdos inhalerat flutikasonpropionat. Detta ledde till en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itrakonazol och läkemedel som innehåller kobicistat, och måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

### **Salmeterol**

Potentia 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 förekomst 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 och gav inte ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

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

Måttliga CYP3A4-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 plasmakoncentrationen för salmeterol (1,4-faldig ökning i  $C_{max}$  och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkning.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (300–1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet av salmeterol eller flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av  $\beta_2$ -agonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Airflusal Forspiro om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat som ger adekvat symtomkontroll av astma användas.

### Amning

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

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

En risk för ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Läkaren måste besluta om amningen eller behandlingen med Airflusal Forspiro ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

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

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

Airflusal Forspiro har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

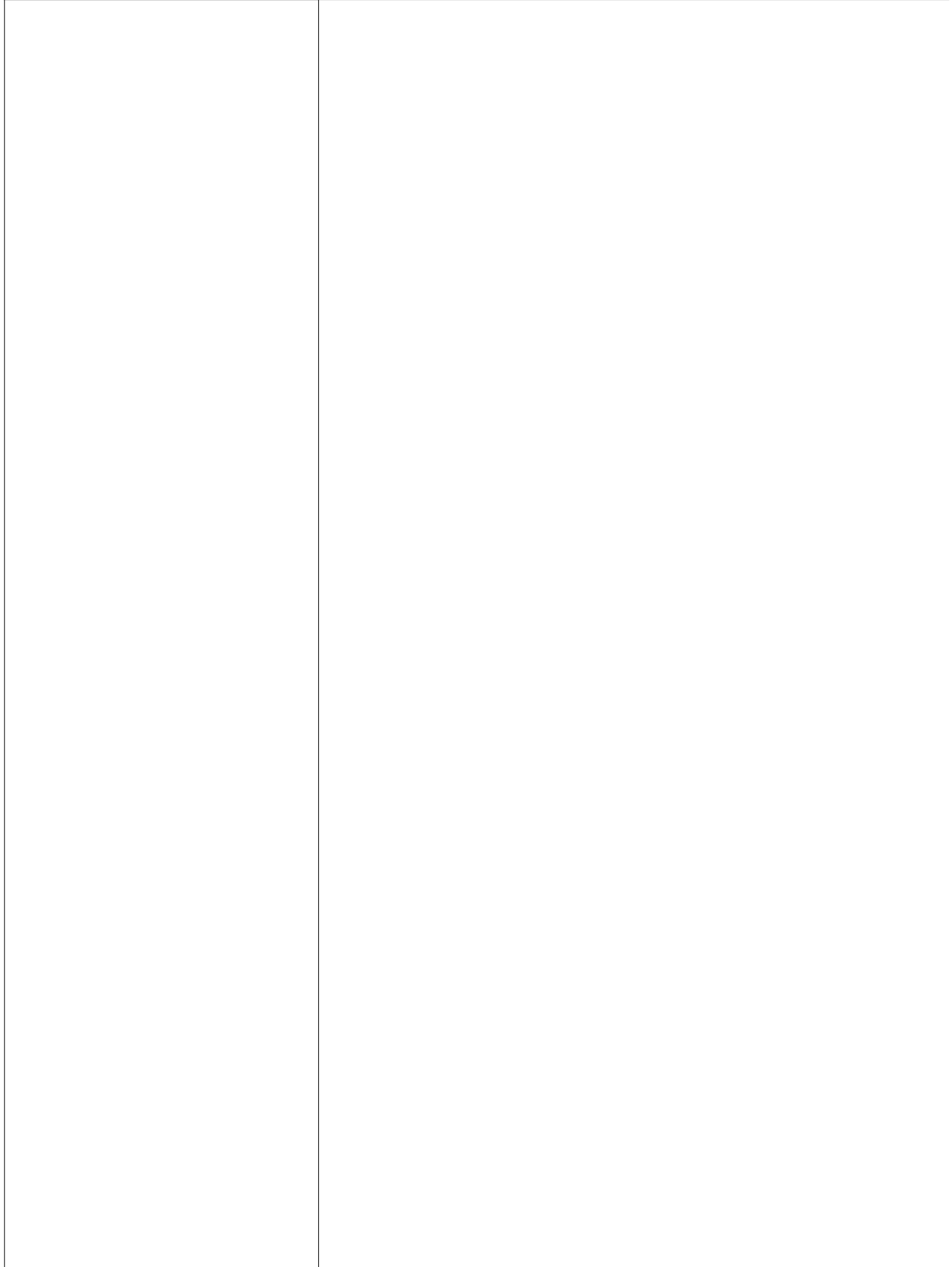
## 4.8 Biverkningar

Eftersom Airflusal Forspiro 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 lett 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 till < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska studier. Förekomsten för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg Lunginflammation (hos KOL-patienter) Bronkit Candidainfektion i esofagus	Vanliga Vanliga <sup>1,3,5</sup> Vanliga <sup>1,3</sup> Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Andningssymtom (andnöd) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta <sup>4</sup>
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanliga <sup>3</sup> Mindre vanliga <sup>4</sup>
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter Beteendestörningar inkl 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  Darrningar	Mycket vanliga <sup>1</sup> Mindre vanliga
Ögon	Katarakt  Glaukom Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Mindre vanliga Sällsynta <sup>4</sup> Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Förmaksflimmer Kärlkramp	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit	Mycket vanliga <sup>2, 3</sup> Vanliga Vanliga Vanliga <sup>1, 3</sup>



		Sällsynta*
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga <sup>1, 3</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Frakturer	Vanliga <sup>1, 3</sup>
	Ledvärk	Vanliga
	Muskelvärk	Vanliga

		Sällsynta <sup>†</sup>
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga <sup>1, 3</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Frakturer	Vanliga <sup>1, 3</sup>
	Ledvärk	Vanliga
	Muskelvärk	Vanliga

<sup>1</sup> Rapporteras frekvent i placebogrupperna

<sup>2</sup> Rapporteras mycket frekvent i placebogrupperna

<sup>3</sup> Rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie

<sup>4</sup> Se avsnitt 4.4

<sup>5</sup> Se avsnitt 5.1

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av  $\beta_2$ -agonister såsom darrningar, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Airflusal Forspiro ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg och sällsynt i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att salmeterol/flutikasonpropionat använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande svampmedel under fortsatt behandling med Airflusal Forspiro.

### Pediatrika populationen

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### 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

Data från kliniska studier angående överdosering med salmeterol/flutikasonpropionat saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

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

**Akut överdosering:** Doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig binjuresuppression. Detta kräver inte några akuta åtgärder, eftersom binjurfunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan kontrolleras med plasmakortisolmätningar.

**Kronisk överdosering med inhalerat flutikasonpropionat:** Binjurfunktionen 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 binjuresuppression.

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Airflusal Forspiro fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: R03AK06

#### Verkningsmekanism:

Airflusal Forspiro innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan:

#### *Salmeterol:*

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar)  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Den bronkdilaterande effekten av salmeterol varar längre än effekten av rekommenderade doser av konventionella kortverkande  $\beta_2$ -, d.v.s. minst 12 timmar.

#### *Flutikasonpropionat:*

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Kliniska studier vid astma*

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 vuxna och ungdomar med långvarig astma jämfördes effekt och säkerhet av salmeterol/flutikasonpropionat med behandling med



enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills "total kontroll" \*\* åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

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

De totala studieresultaten visade:

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

ICS = inhalerade kortikosteroider, SABA = kortverkande  $\beta_2$ -agonister, BDP = beklometasondipropionat, FP = flutikasonpropionat

\* Välkontrollerad astma; ≤ 2 dagar med symptom score över 1 (symptom score 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen), eller tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under ≤ 2 dagar och ≤ 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 behandling.

\*\* Totalkontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad behandling.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som inledande underhållsbehandling till patienter med medelsvår långvarig astma, när det är viktigt att få en snabb symptomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad studie i parallella grupper med 318 patienter från 18 år med långvarig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under 2 veckor. Studien visade att en dubblering av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor i upp till 14 dagar ger en liten ökning av  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar (darrningar 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]; muskelkramper 6 [3 %] mot 1 [< 1 %] och en liknande förekomst av biverkningar i samband med inhalerade kortikosteroider (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos

2 gånger om dagen. Den ringa ökningen av  $\beta$ -agonistrelaterade biverkningar bör beaktas om en dubbling av Airflusal Forspiro-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalede kortikosteroider under en kort period (högst 14 dagar).

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

#### *Kliniska studier vid KOL*

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på  $FEV_1 < 60\%$  av förväntat normalvärde randomiserades till dubbelblind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-behandling tillåten med undantag för andra inhalede kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårs överlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Det primära resultatmåttet var minskad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

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

FP = flutikasonpropionat, KI = konfidensintervall

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

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

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

Det genomsnittliga antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år minskade signifikant med salmeterol/flutikasonpropionat-behandling jämfört med salmeterol, flutikasonpropionat och placebo (i medeltal i salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen 0,85 jämfört med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i flutikasonpropionatgruppen och 1,13 i placebogruppen). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19–31 %;  $p < 0,001$ ) jämfört med placebo, 12 % jämfört med

salmeterol (95 % KI: 5-19 %,  $p = 0,002$ ) och 9 % jämfört med flutikasonpropionat (95 % KI: 1-16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol och flutikasonpropionat minskade signifikant antalet exacerbationer jämfört med placebo. Minskningen var 15 % (95 % KI: 7-22 %;  $p < 0,001$ ) respektive 18 % (95 % KI: 11-24 %;  $p < 0,001$ ).

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

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

Placebokontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vid behovsmedicinering för att lindra symptom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, replikatstudier i parallella grupper i vilka effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 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 medelsvåra/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV1 50 % mindre än förväntat och exacerbationer i anamnesen. Medelsvåra/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symptom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusvård.

Studierna hade en inkörningsperiod på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 för att standardisera KOL-behandlingen och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienterna randomiserades 1:1 till salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 (totalt ITT  $n = 776$ ) eller salmeterol (totalt ITT  $n = 778$ ). Före inkörningsperioden avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidiga inhalerade långverkande bronkdilaterare ( $\beta_2$ -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala  $\beta_2$ -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av medelsvåra/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 respektive 1,53 per patient per år, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58-0,83,  $p < 0,001$ ). SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per patient per år, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58-0,83,  $p < 0,001$ ). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första medelsvåra/svåra exacerbationen, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och FEV1 på morgonen före dosering) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen

var liknande med undantag av en högre förekomst lunginflammationer och kända biverkningar (candidainfektion och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Lunginflammationsrelaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade förekomsten av rapporterade lunginflammationer med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som förekomsten som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram 2 gånger dagligen i TORCH.

### Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART är en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper som pågick under 28 veckor i USA. 13 176 patienter randomiserades till salmeterol (50 mikrogram 2 gånger dagligen) och 13 179 patienter till placebo som tillägg till sin vanliga astmabehandling. Patienter inkluderades om de var 12 år eller äldre, hade astma och använde astmabehandling (men inte en långverkande  $\beta$ -agonist, LABA). Utgångsvärdet för användning av inhalationssteroider angavs vid studiens början, men användning av inhalationssteroid var inget krav i studien. Det primära resultatmåttet i SMART var det kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd.

Viktiga fynd i SMART: primärt resultatmått

Patientgrupp	Antal primära resultatmåtthändelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Antal patienter totalt	50/13 176	50/13 176	1,40 (0,91; 2,14)
Patienter som använde inhalationssteroider	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienter som inte använde inhalationssteroider	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Afroamerikanska patienter	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)

Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 %-nivån.

Viktiga fynd i SMART när inhalationssteroid användes som utgångsvärde: sekundära resultatmått

	Antal sekundära resultatmåtthändelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Andningsrelaterade dödsfall			
Patienter som använde inhalationssteroider	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienter som inte använde inhalationssteroider	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Astmarelaterade dödsfall och livshotande tillstånd kombinerat			
Patienter som använde inhalationssteroider	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>

	Antal sekundära resultatmåtthändelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
<b>Patienter som inte använde inhalationssteroider</b>			
Astmarelaterade dödsfall			
Patienter som använde inhalationssteroider	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienter som inte använde inhalationssteroider	9/7 049	0/7 041	*

(\* = kunde inte beräknas på grund av att inga händelser inträffade i placebogruppen. Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 %-nivån. Sekundära resultatmått i tabellen uppnådde statistisk signifikans i hela populationen). De sekundära resultatmått alla dödsfall eller livshotande tillstånd kombinerat, alla dödsfall eller alla sjukhusvistelser nådde inte statistisk signifikans i hela populationen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig.

### Salmeterol:

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Vidare finns endast begränsad farmakokinetisk data tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

### Flutikasonpropionat:

#### Absorption:

Den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos inhalation av flutikasonpropionat hos friska personer varierar mellan 5–11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används.

Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorberingen sker huvudsakligen via lungorna och är initialt snabb men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast till en låg systemexponering. Den orala biotillgängligheten är mindre 1 % på grund av låg vattenlöslighet och hög första passage-metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

#### Distribution:

Fördelningen av flutikasonpropionat karakteriseras 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 %.

#### Metabolism:

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av cytokrom P450 CYP 3A4-enzym till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

#### Eliminering:

Flutikasonpropionats renala clearance är obetydlig. 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**

Den enda säkerhetsaspekten för användning hos människor som framkommit vid djurstudier, där salmeterolxinafoat och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter som orsakas av förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier med djur har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). Dessa resultat av djurstudier förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier har visat embryo/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade förekomsten av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoidinducerade missbildningar.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Plastinhalator som innehåller en OPA/Al/PVC-Al-folieremsa med 60 avdelade doser pulverblandning.

Förpackningsstorlekar

1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 10 inhalatorer som innehåller 60 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

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

49081

49082

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

Första godkännandet: 2014-01-09

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

2018-02-27