

1. LEGEMIDLETS NAVN

Salmex 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose inhalasjonspulver, dosedispensert.
Salmex 50 mikrogram/ dose / 250 mikrogram/dose inhalasjonspulver, dosedispensert.
Salmex 50 mikrogram/dose / 500 mikrogram/dose inhalasjonspulver, dosedispensert.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Salmex 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose:

Hver enkelt inhalasjon gir en levert dose (dosen som kommer ut av munnstykket) på:
47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 93 mikrogram flutikasonpropionat.

Dette tilsvarer en tilmålt dose på:
50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 100 mikrogram flutikasonpropionat.

Salmex 50 mikrogram/dose / 250 mikrogram/dose:

Hver enkelt inhalasjon gir en levert dose (dosen som kommer ut av munnstykket) på:
47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 233 mikrogram flutikasonpropionat.

Dette tilsvarer en tilmålt dose på:
50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 250 mikrogram flutikasonpropionat.

Salmex 50 mikrogram/dose / 500 mikrogram/dose:

Hver enkelt inhalasjon gir en levert dose (dosen som kommer ut av munnstykket) på:
47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram flutikasonpropionat.

Dette tilsvarer en tilmålt dose på:
50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver dose med Salmex 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose inneholder ca. 13,3 mg laktose (som monohydrat).

Hver dose med Salmex 50 mikrogram/dose / 250 mikrogram/dose inneholder ca. 13,2 mg laktose (som monohydrat).

Hver dose med Salmex 50 mikrogram/dose / 500 mikrogram/dose inneholder ca. 12,9 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

Støpt plastenhet inneholdende en folieremse med 60 regelmessig plasserte blisterpakninger.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Salmex er indisert til regelmessig behandling av astma når bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende β_2 -agonist og inhalert kortikosteroid) er egnet:

- til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med inhalerte kortikosteroider og inhalert, kortidsvirkende β_2 -agonist ved behov

eller

- til pasienter som allerede har oppnådd tilstrekkelig god kontroll med både inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist.

Merk: Salmex med styrken 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose er ikke egnet til bruk hos voksne og barn med alvorlig astma.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Salmex er indisert til symptomatisk behandling av pasienter med KOLS, med en FEV₁ predikert normalverdi < 60 % (før bronkodilatator) og gjentatte eksaserbasjoner, som har betydelige symptomer til tross for regelmessig behandling med bronkodilatator.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Administrasjonsmåte: Bruk til inhalasjon.

Pasienter skal gjøres oppmerksomme på at Salmex må brukes daglig, også når pasientene er symptomfrie, for å ha optimal effekt.

Pasienter skal undersøkes regelmessig av lege for å sikre at styrken de får med Salmex er optimal. Styrken må bare endres etter legens anmodning. **Dosen skal titreres til laveste dose som opprettholder effektiv symptomkontroll. Når symptomkontroll blir opprettholdt over tid med laveste styrke av kombinasjonen brukt to ganger daglig, kan neste trinn omfatte testing av et inhalert kortikosteroid alene.** Alternativt kan pasienter som trenger en langtidsvirkende β_2 -agonist titreres til Salmex gitt én gang daglig, dersom forskrivende lege mener dette vil være tilstrekkelig for å opprettholde sykdomskontroll. Ved dosering én gang daglig skal dosen tas om kvelden dersom pasienten har nattlige symptomer i anamnesen, og om morgenen dersom pasienten har hatt symptomer hovedsakelig på dagtid.

Pasienter skal bruke den styrken av Salmex som inneholder hensiktsmessig dose av flutikasonpropionat i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad. Dersom en enkelt pasient trenger dosering utenfor det anbefalte regimet, bør hensiktsmessige doser av β_2 -agonist og/eller kortikosteroid forskrives.

Anbefalte doser:

Astma

Voksne og ungdom fra 12 års alder:

- Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

eller

- Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

eller

- Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

En kort prøveperiode med Salmex kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos voksne eller ungdom med moderat vedvarende astma (definert som pasienter med daglige symptomer, daglig akutt legemiddelbruk og moderat til alvorlig luftveisobstruksjon) der rask symptomkontroll er viktig. I disse tilfellene er den anbefalte startdosen én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

Straks astmaen er under kontroll, skal behandlingen revurderes, og det bør overveies om pasienten skal gå over til et inhalert kortikosteroid alene. Det er viktig med regelmessig oppfølging av pasientene under nedtrapping av behandlingen.

Det er ikke vist en klar fordel sammenlignet med inhalert flutikasonpropionat alene som innledende vedlikeholdsbehandling når ett eller to av kriteriene for alvorlighetsgrad ikke er oppfylt. Vanligvis er inhalerte kortikosteroider fremdeles førstelinjebehandling for de fleste pasienter.

Salmex er ikke ment for innledende behandling ved mild astma.

Salmex med styrken 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose er ikke egnet til bruk hos voksne og barn med alvorlig astma.

Det anbefales å etablere riktig dosering av inhalerte kortikosteroider før noen fast dosekombinasjon kan brukes hos pasienter med alvorlig astma.

Pediatrisk populasjon

Barn fra 4 års alder:

- Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

Maksimal godkjent dose av flutikasonpropionat levert med Salmex hos barn er 100 mikrogram to ganger daglig.

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Salmex hos barn under 4 år.

KOLS

Voksne:

- Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Salmex hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Bruk av inhalatorenheten

Enheten åpnes og klargjøres ved å skyve hendelen. Munnstykket plasseres i munnen med leppene lukket rundt munnstykket. Dosen kan så inhaleres og enheten lukkes. For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sykdomsforverring

Salmex skal ikke brukes til behandling av akutte astmasymptomer som krever en hurtigvirkende og korttidsvirkende bronkodilator. Pasienter skal rådes til alltid å ha inhalatoren sin tilgjengelig for lindring av akutte astmaanfall.

Pasienter skal ikke starte med Salmex under en eksaserbasjon eller dersom de opplever betydelig eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Salmex. Pasienter bør anmodes om å fortsette behandlingen, men oppsøke legehjelp dersom astmasymptomene ikke kontrolleres eller forverres etter at behandling med Salmex er startet opp.

Dersom pasienten må øke bruken av lindrende legemiddel (korttidsvirkende bronkodilatorer) eller har redusert respons på lindrende legemiddel tyder dette på forverring, og pasienten bør vurderes av lege.

Plutselig og progressiv forverring av astma er potensielt livstruende, og pasienten må ha øyeblikkelig medisinsk hjelp. Det bør vurderes å øke kortikosteroiddoseringen.

Når astmasymptomene er under kontroll kan gradvis reduksjon av Salmexdosen vurderes. Det er viktig med regelmessig oppfølging av pasientene under nedtrapping av behandlingen. Laveste effektive dose av Salmex skal brukes (se pkt. 4.2).

For pasienter med KOLS som opplever eksaserbasjoner er behandling med systemiske kortikosteroider gjerne indisert, derfor skal pasienter informeres om å søke legehjelp hvis symptomene blir verre ved bruk av Salmex.

På grunn av risikoen for eksaserbasjon skal ikke behandling med Salmex avbrytes brått hos pasienter med astma. Behandlingen skal nedtitreres under tilsyn av lege.

Hos pasienter med KOLS kan seponering av behandling også være forbundet med symptomatisk dekompenisering, og bør derfor overvåkes av lege.

Som alle inhalerte legemidler inneholdende kortikosteroider, skal Salmex administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller sovende (latent) lungetuberkulose og sopp-, virus-, eller andre infeksjoner i lufveiene. Hvis indisert, skal nødvendig behandling iverksettes umiddelbart.

Kardiovaskulære effekter

I sjeldne tilfeller kan Salmex forårsake hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimmer, og en mild forbigående reduksjon i serumkalium ved høye terapeutiske doser. Salmex skal brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom eller hjerterytmeforstyrrelser og til pasienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller til pasienter som er predisponert for lavt serumkaliumnivå.

Hyperglykemi

Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av økt blodglukosenivå (se pkt. 4.8), og dette bør tas hensyn til ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoksall bronkospasme

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme med økt pipende pust og kortpustethet forekomme umiddelbart etter dosering. Paradoksall bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilator og skal behandles straks. Salmex skal seponeres umiddelbart, pasienten skal undersøkes og alternativ behandling skal om nødvendig igangsettes.

De farmakologiske bivirkningene ved β_2 -agonistbehandling, slik som tremor, palpitasjoner og hodepine, er rapportert, men disse synes å være forbigående og reduseres med vanlig behandling.

Hjelpestoffer

Salmex inneholder laktosemonohydrat opptil 13,5 milligram/dose. Denne mengden medfører vanligvis ikke problemer hos laktoseintolerante personer. Hjelpestoffet laktose kan inneholde små mengder med melkeproteiner som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter kan forekomme ved inhalasjon av alle kortikosteroider, spesielt ved høye doser over lang tid. Disse effektene er mye mindre sannsynlige ved inhalasjon sammenlignet med bruk av orale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushingoide trekk, binyresuppresjon, redusert benmineraltetthet, katarakt og glaukom, og i sjeldne tilfeller en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter som omfatter psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn) (se «*Pediatrisk populasjon*» nedenfor for informasjon om systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider hos barn og ungdom).

Det er derfor viktig at pasienten undersøkes regelmessig og at dosen av inhalert kortikosteroid reduseres til laveste dose som opprettholder effektiv astmakontroll.

Binyresuppresjon

Langtidsbehandling av pasienter med høye doser av inhalerte kortikosteroider kan medføre binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt. Svært sjeldne tilfeller av binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt er også beskrevet med doser av flutikasonpropionat på mellom 500 og mindre enn 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse akutt binyrebarksvikt inkluderer traume, kirurgi, infeksjon eller rask dosereduksjon. Symptomene er vanligvis vage og kan omfatte anoreksi, magesmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og krampeanfall. Tillegg av systemiske kortikosteroider bør overveies i perioder med stress eller i forbindelse med elektiv kirurgi.

Behandling med flutikasonpropionat til inhalasjon minimerer normalt behovet for orale steroider, men pasienter som overføres fra orale steroider kan ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon over lengre tid. Disse pasientene bør derfor behandles med spesiell forsiktighet og binyrebarkfunksjonen bør overvåkes regelmessig. Pasienter som tidligere har hatt behov for høye doser med kortikosteroider i forbindelse med akuttbehandling, kan også være i risikogruppen. Risiko for fortsatt nedsatt binyrebarkfunksjon skal alltid tas i betraktning i akutte og elektive situasjoner som sannsynligvis medfører stress, og hensiktsmessig kortikosteroidbehandling må overveies. Graden av nedsatt binyrebarkfunksjon kan kreve vurdering av spesialist før elektive inngrep.

Ritonavir kan i stor grad øke konsentrasjonen av flutikasonpropionat i plasma. Samtidig bruk skal derfor unngås, med mindre mulig fordel for pasienten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger. Det er også økt risiko for systemiske bivirkninger ved kombinasjon av flutikasonpropionat med andre potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Pneumoni hos KOLS-pasienter

Økt insidens av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er observert hos pasienter med KOLS som får inhalerte kortikosteroider. Det er visse holdepunkter for en økt risiko for pneumoni ved økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig vist på tvers av alle studier.

Det er ingen avgjørende klinisk dokumentasjon for intra-klasseforskjeller i omfanget av risikoen for pneumoni blant inhalerte kortikosteroidpreparater.

Leger bør være oppmerksomme på mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med KOLS, siden de kliniske symptomene på slike infeksjoner og eksaserbasjon av KOLS ofte overlapper.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med KOLS omfatter røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig KOLS.

Interaksjoner med potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol øker signifikant systemisk eksponering av salmeterol. Dette kan medføre en økning i indidensen av systemiske effekter (f.eks. forlengelse av QTc-tiden og palpitasjoner). Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal det vurderes å henvise pasienten til øyelege for utredning av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR) som er rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom < 16 år som tar høye doser av flutikasonpropionat (vanligvis ≥ 1000 mikrogram/døgn) kan være spesielt utsatte. Systemiske effekter kan oppstå, spesielt ved høye doser foreskrevet over lang tid. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushingoide trekk, binyresuppresjon, akutt binyresvikt og veksthemming hos barn og ungdom, og i sjeldnere tilfeller en rekke psykiske eller atferdsmessige effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det bør vurderes å henvise barn eller ungdom til en pediatrisk spesialist i lungesykdommer.

Det anbefales at høyden til barn som får langtidsbehandling med inhalerte kortikosteroider måles regelmessig. **Dosen av inhalert kortikosteroid skal reduseres til laveste dose som opprettholder effektiv astmakontroll.**

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Beta-adrenerge blokkere kan svekke eller motvirke effekten til salmeterol. Både ikke-selektive og selektive β -blokkere bør unngås med mindre det foreligger tungtveiende årsaker til bruk av dette. Behandling med β_2 -agonister kan føre til potensielt alvorlig hypokalemi. Spesiell forsiktighet anbefales ved akutt alvorlig astma da denne effekten kan forsterkes ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig bruk av andre β -adrenerge legemidler kan ha en potensielt additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normale omstendigheter oppnås lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjonsdosering på grunn av omfattende first pass-metabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonpropionat er derfor lite sannsynlig.

I en interaksjonsstudie med friske personer som fikk flutikasonpropionat intranasalt, ga to doser á 100 mg ritonavir daglig (en svært potent cytokrom CYP3A4-hemmer) en økning av plasmakonsentrasjonen til flutikasonpropionat på flere hundre ganger, noe som resulterte i uttalt redusert serumkonsentrasjon av kortisol. Det foreligger ingen informasjon om denne interaksjonen med inhalert flutikasonpropionat, men en uttalt økning i plasmanivået av flutikasonpropionat er forventet. Tilfeller av Cushings syndrom og binyresuppresjon er rapportert. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikoider.

I en liten studie med friske personer, økte den noe mindre potente CYP3A-hemmeren ketokonazol eksponeringen for flutikasonpropionat med 150 % etter én inhalasjon. Dette resulterte i en kraftig reduksjon av plasmakortisol, sammenlignet med flutikasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hemmere, som itrakonazol og produkter som inneholder kobicistat, og moderate CYP3A-hemmere, slik som erytromycin, forventes også å øke den systemiske eksponeringen for flutikasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjoner bør unngås med mindre fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (400 mg oralt én gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 7 dager førte til en signifikant økning i eksponering av salmeterol i plasma (1,4 ganger C_{max} og 15 ganger AUC). Dette kan føre til økt forekomst av andre systemiske effekter av behandling med salmeterol (f.eks. forlengelse av QTc-tiden og palpitasjoner) sammenlignet med salmeterol eller ketokonazol alene (se pkt. 4.4).

Det ble ikke sett klinisk signifikante effekter på blodtrykk, puls, blodglukose eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig bruk av ketokonazol økte ikke halveringstiden for salmeterol eller akkumuleringen av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig bruk av ketokonazol bør unngås, med mindre fordelene oppveier den potensielle risikoen for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling. Det er sannsynlig at det foreligger en tilsvarende interaksjonsrisiko med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP 3A4-hemmere

Samtidig bruk av erytromycin (500 mg oralt tre ganger daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 6 dager resulterte i en liten, men ikke statistisk signifikant økning i eksponering av salmeterol (1,4 ganger C_{max} og 1,2 ganger AUC). Samtidig bruk av erytromycin var ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen data for mennesker. Dyrestudier har imidlertid ikke vist noen effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertilitet.

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av Salmex. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter administrasjon av β_2 -adrenoreseptoragonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administrasjon av Salmex til gravide kvinner skal kun overveies dersom forventet fordel for moren er større enn mulig risiko for fosteret.

Den laveste effektive dosen av flutikasonpropionat som opprettholder tilstrekkelig astmakontroll skal brukes ved behandling av gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om salmeterol og flutikasonpropionat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat, og deres metabolitter, skilles ut i melk hos diegivende rotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Salmex skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Salmex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Siden Salmex inneholder salmeterol og flutikasonpropionat, kan man forvente bivirkninger av samme type og alvorlighetsgrad som for hvert av disse virkestoffene. Det er ingen forekomst av ytterligere bivirkninger etter samtidig administrering av de to virkestoffene.

Bivirkninger som har vært forbundet med salmeterol/flutikasonpropionat er angitt nedenfor, listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Frekvensene er utledet fra data fra kliniske studier. Forekomsten ved placebo ble ikke tatt i betraktning.

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidiasis i munn og svelg	Vanlige
	Pneumoni (hos KOLS-pasienter)	Vanlige ^{1, 3, 5}
	Bronkitt	Vanlige ^{1, 3}
	Candidiasis i øsofagus	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Overfølsomhetsreaksjoner med følgende manifestasjoner:</i>	
	Kutane overfølsomhetsreaksjoner	Mindre vanlige
	Angioødem (hovedsakelig i ansikt og orofaryngealt ødem)	Sjeldne
	Respirasjonssymptomer (dyspné)	Mindre vanlige
	Respirasjonssymptomer (bronkospasmer)	Sjeldne
	Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, Cushingoide trekk, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert benmineraltetthet	Sjeldne ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Vanlige ³
	Hyperglykemi	Mindre vanlige ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst	Mindre vanlige
	Søvnforstyrrelser	Mindre vanlige
	Atferdsendringer, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn)	Sjeldne
	Depresjon, aggresjon (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige ¹
	Tremor	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Katarakt	Mindre vanlige
	Glaukom	Sjeldne ⁴
	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
	Takykardi	Mindre vanlige
	Hjertearytmier (inkludert supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Sjeldne
	Atrieflimmer	Mindre vanlige
	Angina pectoris	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt	Svært vanlige ^{2, 3}
	Halsirritasjon	Vanlige
	Heshet/dysfoni	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige ^{1, 3}
	Paradoksall bronkospasme	Sjeldne ⁴
Hud- og underhudssykdommer	Kontusjon	Vanlige ^{1, 3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Vanlige
	Traumatiske frakturer	Vanlige ^{1, 3}
	Artralgi	Vanlige
	Myalgi	Vanlige

¹. Vanlig rapportert for placebo

². Svært vanlig rapportert for placebo

³. Rapportert fra en KOLS-studie i løpet av 3 år

⁴. Se pkt. 4.4.

⁵. Se pkt. 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkningene ved β_2 -agonistbehandling, som tremor, palpasjoner og hodepine, er rapportert, men disse synes å være forbigående og reduseres med regelmessig behandling.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme med umiddelbar økning i pipende pust og kortpustethet forekomme etter dosering. Paradoksall bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilator og skal behandles umiddelbart. Salmex skal seponeres umiddelbart, pasienten skal undersøkes og alternativ behandling skal om igangsettes.

På grunn av flutikasonpropionat-komponenten kan heshet og candidiasis (trøske) i munn og svelg, og i sjeldne tilfeller i øsofagus, oppstå hos enkelte pasienter. Både heshet og forekomst av candidiasis kan forebygges ved å skylle munnen med vann og/eller pusse tennene etter bruk av preparatet. Symptomatisk candidiasis i munn og svelg kan behandles med topisk behandling med antifungale midler mens behandlingen med Salmex fortsettes.

Pediatrisk populasjon

Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushing-liknende trekk, binyresuppresjon og veksthemming hos barn og ungdom (se pkt. 4.4). Barn kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og atferdsendringer, inkludert hyperaktivitet og irritabilitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data på overdosering med Salmex fra kliniske studier. Data om overdosering med hvert av virkestoffene er angitt nedenfor:

Salmeterol

Tegn og symptomer på overdosering med salmeterol er svimmelhet, økt systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. Dersom behandling med Salmex må seponeres på grunn av overdosering av legemidlets β -agonistkomponent, skal egnet steroidsubstitusjonsbehandling vurderes. I tillegg kan hypokalemi forekomme, og derfor skal serumkaliumnivået overvåkes. Kaliumtilskudd bør vurderes.

Flutikasonpropionat

Akutt overdosering: Akutt inhalering av flutikasonpropionat, i høyere doser enn anbefalt, kan føre til forbigående binyresuppresjon. Dette krever ikke øyeblikkelig hjelp siden normal binyrefunksjon gjenopprettes i løpet av få dager. Dette kan verifiseres ved plasmakortisolmålinger.

Kronisk overdosering: Binyrekapasitet skal overvåkes og behandling med et systemisk kortikosteroid kan være nødvendig. Etter stabilisering skal behandling fortsettes med et inhalert kortikosteroid med den anbefalte doseringen. Se pkt. 4.4: «Binyresuppresjon».

Ved både akutt og kronisk overdosering av flutikasonpropionat, skal behandling med Salmex fortsettes med egnet dosering for symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre legemidler, ekskl. antikolinergika. ATC-kode: R03A K06

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Salmex inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har forskjellige virkningsmekanismer. De respektive mekanismene til de to legemidlene presenteres nedenfor:

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β_2 -adrenoseptoragonist med en lang sidekjede som bindes til ekso-setet (sekundært bindingssted) på reseptoren.

Salmeterol gir mer langvarig bronkodilatasjon, som varer i minst 12 timer, enn anbefalte doser av vanlige korttidsvirkende β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat gitt ved inhalasjon i anbefalte doser har en antiinflammatorisk glukokortikoideffekt i lungene, som fører til reduserte symptomer og færre astmaeksaserbasjoner, med færre bivirkninger enn når kortikosteroider administreres systemisk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Salmeterol og flutikasonpropionat kliniske astmastudier

En tolv måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), hos 3416 voksne og ungdom med vedvarende astma, sammenlignet sikkerhet og effekt av salmeterol og flutikasonpropionat med monoterapi med inhalert kortikosteroid (flutikasonpropionat) alene for å bestemme om målene for astmabehandlingen var oppnåelige. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke til **full kontroll** var oppnådd eller høyeste dose av studielegemidlet var nådd. GOAL viste at flere pasienter behandlet med salmeterol og flutikasonpropionat oppnådde astmakontroll enn pasienter som fikk monoterapi med inhalert kortikosteroid (ICS), og kontroll ble oppnådd ved lavere kortikosteroiddose.

***God astmakontroll** ble oppnådd raskere med salmeterol og flutikasonpropionat enn med monoterapi med ICS. 50 % av personene behandlet med salmeterol og flutikasonpropionat, opplevde første uke med **god kontroll** etter 16 dagers behandling, mot 37 dager hos pasientene behandlet med ICS. I underpopulasjonen astmatikere uten tidligere steroidbehandling, gikk det ved salmeterol/flutikasonpropionat-behandling 16 dager til første uke med **god kontroll**, mot 23 dager ved behandling med ICS.

Samlede studieresultater viste:

Prosentandel pasienter som oppnådde *God kontroll (GK) og **Full kontroll (FK) av sin astma i løpet av 12 måneder				
Behandling før studien	Salmeterol / FP		FP	
	GK	FK	GK	FK
Ingen ICS (kun korttidsvirkende betaagonist (SABA))	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/døgn)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medium dose ICS (> 500 til 1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/døgn)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater over de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

***God astmakontroll:** 2 eller færre dager med symptomskår høyere enn 1 (symptomskår 1 definert som "symptomer i én kort periode i løpet av dagen"), bruk av korttidsvirkende beta-agonist (SABA) på 2 eller færre dager og ved 4 eller færre tilfeller/uke, lik eller større enn 80 % av forventet «peak expiratory flow» (PEF) om morgenen, ingen oppvåkninger om natten, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som krever behandlingsendring.

****Full astmakontroll:** ingen symptomer, ingen SABA-bruk, lungefunksjon lik eller større enn 80 % av forventet PEF (maksimal ekspiratorisk flow) om morgenen, ingen oppvåkninger om natten, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som krever behandlingsendring.

Resultatene fra denne studien indikerer at salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose to ganger daglig kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med moderat vedvarende astma, som har stort behov for rask astmakontroll (se pkt. 4.2).

En dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppestudie hos 318 pasienter i alderen ≥ 18 år med vedvarende astma, evaluerte sikkerhet og tolerabilitet ved administrering av to inhalasjoner salmeterol og flutikasonpropionat to ganger daglig (dobbel dose) i to uker. Studien viste at dobling av inhalasjonene av hver styrke av salmeterol og flutikasonpropionat i opptil 14 dager, resulterte i svakt økt forekomst av beta-agonist-relaterte bivirkninger (tremor- 1 pasient [1 %] *mot* 0, palpitasjoner- 6 [3 %] *mot* 1 [< 1 %], muskelkramper- 6 [3 %] *mot* 1 [< 1 %]) og en tilsvarende forekomst av bivirkninger relatert til inhalert kortikosteroid (f.eks. oral candidiasis- 6 [6 %] *mot* 16 [8 %], heshet- 2 [2 %] *mot* 4 [2 %]) sammenlignet med én inhalasjon to ganger daglig. Den svake økningen av beta-agonist-relaterte bivirkninger bør tas i betraktning dersom legen vurderer å doble dosen av salmeterol og flutikasonpropionat hos voksne pasienter som trenger ytterligere behandling (i opptil 14 dager) med kortikosteroider til inhalasjon.

Salmeterol og flutikasonpropionat - Kliniske studier av KOLS

TORCH var en 3-års studie for vurdering av effekt av behandling med salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram to ganger daglig, salmeterol 50 mikrogram to ganger daglig, flutikasonpropionat (FP) 500 mikrogram to ganger daglig eller placebo, på mortalitet uavhengig av årsak, hos pasienter med KOLS. KOLS-pasienter med en baseline (før bronkodilator) FEV₁ predikert normalverdi < 60 % ble randomisert til dobbeltblind medisinerings. Under studien fikk pasientene vanlig KOLS-behandling med unntak av andre inhalerte kortikosteroider, langtidsvirkende bronkodilatorer og systemiske kortikosteroider over lengre tid. Overlevelse ved 3 år ble fastslått for alle pasienter, uavhengig av om behandlingen med studielegemidlet var seponert eller ikke. Det primære endepunktet var reduksjon i mortalitet uansett årsak ved 3 år for salmeterol og flutikasonpropionat *mot* placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 mikrog N = 1521	FP 500 mikrog N = 1534	Salmeterol og FP 50 mikrog / 500 mikrog N = 1533
Mortalitet uansett årsak ved 3 år				
Antall dødsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Risikoforhold <i>mot</i> placebo (KI) p-verdi	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Risikoforhold salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/500 mikrog <i>mot</i> komponentene (KI) p-verdi	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A
1. Ikke-signifikant p-verdi etter justering for 2 interimanalyser av sammenlignet primær effekt fra en log-rank-analyse stratifisert for røykestatus				

Det var en tendens til bedre overlevelse hos pasienter behandlet med salmeterol og flutikasonpropionat sammenlignet med placebo i 3 år, men statistisk signifikant nivå ($p \leq 0,05$) ble ikke oppnådd.

Prosentandelen av pasienter som døde av KOLS-relaterte årsaker i løpet av 3 år, var 6,0 % for placebo, 6,1 % for salmeterol, 6,9 % for FP og 4,7 % for salmeterol og flutikasonpropionat.

Gjennomsnittlig antall moderate til alvorlige forverring per år var signifikant redusert med salmeterol og flutikasonpropionat sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gjennomsnittlig rate i gruppen med salmeterol og flutikasonpropionat 0,85 sammenlignet med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette innebærer en reduksjon i raten av moderat til alvorlig forverring på 25 % (95 % KI: 19 % til 31 %, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo, 12 % sammenlignet med salmeterol (95 % KI: 5 % til 19 %, $p = 0,002$) og 9 % sammenlignet med FP (95 % KI: 1 % til 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol og FP reduserte forverringsratene signifikant sammenlignet med placebo med henholdsvis 15 % (95 % KI: 7 % til 22 %, $p < 0,001$) og 18 % (95 % KI: 11 % til 24 %, $p < 0,001$).

Helserelatert livskvalitet (*Health Related Quality of Life*), ble ifølge spørreskjemaet *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) forbedret med alle legemiddelbehandlinger sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig forbedring over tre år for salmeterol og flutikasonpropionat sammenlignet med placebo, var på -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 til -2,1; $p < 0,001$), sammenlignet med salmeterol var den på -2,2 enheter ($p < 0,001$) og sammenlignet med FP var den på -1,2 enheter ($p = 0,017$). En reduksjon på 4 enheter anses som klinisk relevant.

Ved 3 år var estimert sannsynlighet for pneumoni rapportert som bivirkning, 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol og flutikasonpropionat (risikoforhold for salmeterol og flutikasonpropionat *mot* placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 til 2,01; $p < 0,001$). Det var ingen økning i pneumonirelaterte dødsfall; dødsfall under behandling som ble vurdert som primært forårsaket av pneumoni var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for salmeterol og

flutikasonpropionat. Det var ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for benfraktur (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP og 6,3 % salmeterol og flutikasonpropionat). Risikoforhold for salmeterol og flutikasonpropionat *mot* placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 til 1,72; $p = 0,248$.

Placebo-kontrollerte kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist at regelmessig bruk av salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/500 mikrog forbedrer lungefunksjonen og reduserer åndenød og bruk av symptomlindrende legemiddel.

Studiene SCO40043 og SCO100250 var randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, replikatstudier som sammenlignet effekt av salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/250 mikrog to ganger daglig (dosen er ikke godkjent for behandling av KOLS i EU) med salmeterol 50 mikrogram to ganger daglig på årlig forekomst av middels/alvorlige eksaserbasjoner hos personer med KOLS med FEV₁ mindre enn 50 % predikert verdi og tidligere eksaserbasjoner. Middels/alvorlige eksaserbasjoner ble definert som forverring i symptomer som krevde behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller sykehusinnleggelse.

Studiene hadde en 4-ukers innkjøringsperiode hvor alle forsøkspersonene visste de fikk salmeterol/FP 50/250 for å standardisere farmakologisk behandling av KOLS og stabilisere sykdommen før randomisering til blindet studielegemiddel i 52 uker. Forsøkspersonene ble randomisert 1:1 til salmeterol/FP 50/250 (total ITT $n = 776$) eller salmeterol (total ITT $n = 778$). Før innkjøringsperioden seponerte forsøkspersonene bruken av andre legemidler mot KOLS, unntatt korttidsvirkende bronkodilatorer. Samtidig bruk av inhalerte langtidsvirkende bronkodilatorer (β_2 -agonister og antikolinergika), kombinasjonspreparater med ipratropium/salbutamol, orale β_2 -agonister og teofyllinpreparater var ikke tillatt i behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tillatt ved akuttbehandling av eksaserbasjoner av KOLS etter spesifikke retningslinjer. Forsøkspersonene brukte salbutamol etter behov under studiene.

Resultatet av begge studiene viste at behandling med salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/250 mikrog førte til en signifikant lavere årlig forekomst av middels/alvorlige eksaserbasjoner hos personer med KOLS, sammenlignet med salmeterol (SCO40043: hhv. 1,06 og 1,53 per forsøksperson per år, forekomstratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 til 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: hhv. 1,10 og 1,59 per forsøksperson per år, forekomstratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 til 0,83, $p < 0,001$). Funnene for de sekundære effektmålene (tid til første middels/alvorlige eksaserbasjon; årlig forekomst av eksaserbasjoner som krevde orale kortikosteroider og FEV₁ før første dose om morgenen) var signifikant til fordel for salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/250 mikrog, to ganger daglig i forhold til salmeterol. Bivirkningsprofilene var de samme, bortsett fra høyere forekomst av pneumoni og kjente lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) i gruppen med salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/250 mikrog to ganger daglig, sammenlignet med salmeterol. Pneumonirelaterte hendelser ble rapportert hos 55 (7 %) forsøkspersoner i gruppen med salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/250 mikrog to ganger daglig, og 25 (3 %) i salmeterolgruppen. Den økte forekomsten av rapportert pneumoni med salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/250 mikrog, to ganger daglig, synes å være av samme størrelsesorden som forekomsten som ble rapportert etter behandling med salmeterol og flutikasonpropionat 50 mikrog/500 mikrog to ganger daglig i TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-ukers studie i USA som evaluerte sikkerheten til salmeterol sammenlignet med placebo i tillegg til vanlig behandling hos voksne og ungdom. Selv om det ikke var noen signifikante forskjeller for det primære endepunktet, summen av antall respirasjonsrelaterte dødsfall og respirasjonsrelaterte livstruende hendelser, viste studien en signifikant økning av astmarelaterte dødsfall hos pasienter som fikk salmeterol (13 dødsfall blant 13 176 pasienter behandlet med salmeterol mot 3 dødsfall blant 13 179 pasienter på placebo). Studien var ikke designet for å vurdere betydningen av samtidig bruk av inhalerte kortikosteroider, og kun 47 % av forsøkspersonene rapporterte ICS-bruk ved baseline.

Sikkerhet og effekt av salmeterol-FP mot FP alene ved astma

To 26-ukers multisenterstudier ble gjennomført for å sammenligne sikkerhet og effekt av salmeterol-FP mot FP alene, én med voksne og ungdom (AUSTRI-studien) og den andre med pediatriske forsøkspersoner i alderen 4–11 år (VESTRI-studien). I begge studier hadde de inkluderte forsøkspersonene moderat til alvorlig, vedvarende astma og tidligere astmarelatert sykehusinnleggelse eller astmaforverring siste år. Det primære formålet i begge studier var å bestemme om tillegg av en langtidsvirkende beta-agonist (LABA) til ICS-behandling (salmeterol-FP) var ikke-underlegent ICS (FP) alene med hensyn til risiko for alvorlige astmarelaterte hendelser (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering eller dødsfall). Et sekundært effektmål i disse studiene var å vurdere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var bedre enn ICS-behandling alene (FP) med hensyn til alvorlig astmaforverring (definert som forverring av astma som krevde bruk av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller sykehusinnleggelse eller legevaktbesøk grunnet astma som krevde systemiske kortikosteroider).

Totalt 11 679 og 6208 forsøkspersoner ble randomisert og fikk behandling i henholdsvis AUSTRI- og VESTRI-studien. For det primære sikkerhetsendepunktet ble ikke-underlegenhet oppnådd i begge studier (se tabell nedenfor).

Alvorlige astmarelaterte hendelser i 26-ukersstudiene AUSTRI og VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP alene (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP alene (n = 3101)
Sammensatt endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering eller dødsfall)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Risikoforhold (95 % KI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Dødsfall	0	0	0	0
Astmarelatert sykehusinnleggelse	34	33	27	21
Endotrakeal intubering	0	2	0	0

^a Hvis resulterende øvre 95 % CI-estimat for relativ risk var mindre enn 2,0, ble det ansett som ikke-underlegenhet.

^b Hvis resulterende øvre 95 % CI-estimat for relativ risk var mindre enn 2,675, ble det ansett som ikke-underlegenhet.

For det sekundære effektendepunktet ble reduksjon i tid til første astmaforverring for salmeterol-FP i forhold til FP sett i begge studier, men kun AUSTRI nådde statistisk signifikans:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP alene (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP alene (n = 3101)
Antall forsøkspersoner med astmaforverring	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP	0,787		0,859	

Risikoforhold (95 % KI)	(0,698, 0,888)	(0,729, 1,012)
----------------------------	----------------	----------------

Pediatrisk populasjon

I studie SAM101667, hos 158 barn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma, var kombinasjonen av salmeterol/flutikasonpropionat like effektiv som dobling av flutikasonpropionat-dosen med hensyn til symptomkontroll og lungefunksjon. Denne studien var ikke designet for å undersøke effekten på eksaserbasjoner.

I en 12 ukers studie med barn i alderen 4 til 11 år [n = 257] behandlet med enten salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrog/100 mikrog eller salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram, begge to ganger daglig, var det i begge behandlingsgrupper en 14 % økning i maksimal ekspiratorisk luftstrømhastighet (PEF) samt forbedring i symptomskår og bruk av salbutamol til anfallsbehandling. Det var ingen forskjeller mellom de 2 behandlingsgruppene. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsparametre mellom de 2 behandlingsgruppene.

I en 12 ukers studie med barn i alderen 4 til 11 år [n = 203] randomisert i en parallellgruppestudie med vedvarende astma og som var symptomatiske ved inhalasjon av kortikosteroid, var sikkerhet det primære formålet. Barna fikk enten salmeterol/flutikasonpropionat (50 mikrogram/100 mikrogram) eller flutikasonpropionat (100 mikrogram) alene to ganger daglig. To barn som fikk salmeterol/flutikasonpropionat og 5 barn som fikk flutikasonpropionat seponerte på grunn av forverret astma. Etter 12 uker hadde ingen av barna i noen av behandlingsgruppene unormalt lav 24 timers kortisolutskillelse i urin. Det var ingen andre forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom behandlingsgruppene.

Flutikasonpropionatholdige legemidler ved astma under graviditet

En retrospektiv, epidemiologisk, observasjonskohortstudie basert på elektroniske pasientjournaler fra Storbritannia ble gjennomført for å vurdere risikoen for store medfødte misdannelser (MCM) etter eksponering i første trimester for inhalert FP alene og salmeterol-FP i forhold til ICS uten FP. Det ble ikke brukt placebosammenligning i denne studien.

I astmakohorten på 5362 graviditeter med ICS-eksponering i første trimester, ble det påvist 131 diagnostiserte MCM. Blant de 1612 (30 %) eksponert for FP eller salmeterol-FP, ble det påvist 42 diagnostiserte MCM. Justert oddsforhold for MCM diagnostisert innen 1 år var 1,1 (95 % KI: 0,5–2,3) for FP-eksponerte kvinner i forhold til kvinner eksponert for ICS uten FP ved moderat astma, og 1,2 (95 % KI: 0,7–2,0) for kvinner med betydelig til alvorlig astma. Det ble ikke identifisert noen forskjell i risiko for MCM etter eksponering i første trimester for FP alene i forhold til salmeterol-FP. Absolutt risiko for MCM uavhengig av stratum for alvorlighetsgrad av astma varierte fra 2,0 til 2,9 per 100 FP-eksponerte graviditeter, som er sammenlignbart med resultater fra en studie med 15 840 graviditeter uten eksponering for astmabehandling i studiedatabasen (the General Practice Research Database; 2,8 MCM-hendelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Med hensyn til farmakokinetikk kan hver komponent vurderes separat.

Salmeterol

Salmeterol virker lokalt i lungene og plasmanivået gir derfor ingen indikasjon på terapeutisk effekt. I tillegg foreligger det kun begrensede data på farmakokinetikken til salmeterol på grunn av tekniske vansker med å måle virkestoffet i plasma. Årsaken er de lave plasmakonsentrasjonene (ca. 200 pikogram/ml eller mindre) etter inhalasjon av terapeutiske doser.

Flutikasonpropionat

Den absolutte biotilgjengeligheten til en enkeltdose inhalert flutikasonpropionat hos friske personer, varierer mellom ca. 5 og 11 % av den nominelle dosen, avhengig av inhalasjonsutstyret som brukes. Hos

pasienter med astma eller KOLS er det observert en mindre grad av systemisk eksponering for inhalert flutikasonpropionat.

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig via lungene og er innledningsvis rask og deretter mer langvarig. Resten av den inhalerte dosen kan svelges, men bidrar minimalt til systemisk eksponering på grunn av lav vannløselighet og pre-systemisk metabolisme, noe som resulterer i en peroral biotilgjengelighet på mindre enn 1 %. Det er en lineær økning i systemisk eksponering ved økende inhalert dose.

Disponeringen av flutikasonpropionat er kjennetegnet ved høy plasmaclearance (1150 ml/minutt), stort distribusjonsvolum ved steady-state (ca. 300 liter) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer. Plasmaproteinbindingen er 91 %.

Flutikasonpropionat har svært rask clearance fra systemisk sirkulasjon. Den viktigste metabolismeveien er metabolisering til en inaktiv karboksylsyremetabolitt via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andre uidentifiserte metabolitter finnes også i feces.

Nyreclearance av flutikasonpropionat er ubetydelig. Mindre enn 5 % av dosen utskilles i urin, hovedsakelig som metabolitter. Mesteparten av dosen utskilles i feces som metabolitter og uendret legemiddel.

Pediatrisk populasjon

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra 9 kontrollerte kliniske studier med et annet inhalasjonsutstyr (Diskus, inhalator med tilmålt dose) som inkluderte 350 pasienter med astma i alderen 4 til 77 år (174 pasienter i alderen 4 til 11 år), ble det sett høyere systemisk eksponering av flutikasonpropionat etter behandling med salmeterol og flutikasonpropionat Diskus 50 mikrog/100 mikrog sammenlignet med flutikasonpropionat Diskus 100 mikrogram.

Gjennomsnittlig forhold [90 % KI] for flutikasonpropionat (FP)-eksponering etter administrasjon av salmeterol/flutikasonpropionat og flutikasonpropionat Diskus, for barn og ungdom/voksne

Behandling (test vs. referanse)	Populasjon	AUC	C _{max}
Salmeterol/ flutikasonpropionat Diskus 50/100: flutikasonpropionat Diskus 100	Barn (4 – 11 år)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/flutikasonpropionat Diskus 50/100: flutikasonpropionat Diskus 100	Ungdom/voksen (≥ 12 år)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Effekten av 21 dagers behandling med salmeterol og flutikasonpropionat 25 mikrog/50 mikrog inhalator (2 inhalasjoner to ganger daglig med eller uten inhalasjonskammer) eller salmeterol og flutikasonpropionat Diskus 50 mikrog/100 mikrog (1 inhalasjon to ganger daglig) ble evaluert hos 31 barn i alderen 4 til 11 år med mild astma. Systemisk eksponering av salmeterol var lik for salmeterol og flutikasonpropionat inhalator, salmeterol og flutikasonpropionat inhalator med kammer og salmeterol og flutikasonpropionat Diskus (hhv. 126 pg timer/ml [95 % KI: 70; 225], 103 pg timer/ml [95 % KI: 54; 200] og 110 pg timer/ml [95 % KI: 55; 219]).

Systemisk eksponering av flutikasonpropionat var lik for salmeterol og flutikasonpropionat inhalator med kammer (107 pg timer/ml [95 % KI: 45,7; 252,2]) og salmeterol og flutikasonpropionat Diskus (138 pg timer/ml [95 % KI: 69,3; 273,2]), men lavere for salmeterol og flutikasonpropionat inhalator (24 pg timer/ml [95 % KI: 9,6; 60,2]).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De eneste sikkerhetsbekymringene for bruk hos mennesker har sin bakgrunn i dyrestudier med salmeterol og flutikasonpropionat gitt separat, der bivirkningene var forbundet med forsterkede farmakologiske virkninger.

I reproduksjonsstudier med dyr er det vist at glukokortikosteroider kan medføre misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser). Resultatene fra disse dyrestudiene synes imidlertid ikke å være relevante for bruk av anbefalte doser hos mennesker. Dyrestudier med salmeterol har kun vist embryoføtal toksisitet ved svært høy eksponering. Etter samtidig administrering ble det observert økt forekomst av transposisjonert navlestrengarterie og ufullstendig ossifikasjon av occipitalbenet hos rotter etter doser som man vet kan medføre glukokortikoidinduserte misdannelser. Verken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har vist gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (som inneholder melkeproteiner).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C, i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalator av plast med munnstykke og doseteller som inneholder en OPA/aluminium/PVC/aluminium/PET/papir-blisterstrimmel. Inhalatoren leveres i en pappeske. 1 doseinhalator inneholder 60 doser.

Inhalatoren av plast er tilgjengelig i pappesker som inneholder 1 x 60 doser, 2 x 60 doser, 3 x 60 doser, 10 x 60 doser Salmex.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Salmex frisetter et pulver som inhaleres i lungene. En doseindikator på Salmex viser antall doser som er igjen. For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB,
Propellergatan 2, 211 15 Malmö,
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Salmex 50 mikrogram/dose / 100 mikrogram/dose: 15-10998
Salmex 50 mikrogram/dose / 250 mikrogram/dose: 15-10999
Salmex 50 mikrogram/dose / 500 mikrogram/dose: 15-11000

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.02.2018

Dato for siste fornyelse: 29.11.2022

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2022