

1. LEGEMIDLETS NAVN

Salmeterol/Fluticasone Neutec 50 mikrogram/500 mikrogram/dose inhalasjonspulver, dosedispensert.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver inhalasjon gir en levert dose (dose som kommer ut av munnstykket) på 43 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 432 mikrogram flutikasonpropionat. Dette tilsvarer en målt dose på 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver levert dose inneholder ca. 13 milligram laktose (som monohydrat).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

Formstøpt platenhet som inneholder en folieremse med 60 jevnt plasserte blistere. Hver blister inneholder en dosedispensert dose med hvitt til offwhite inhalasjonspulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Salmeterol/Fluticasone Neutec er indisert til voksne og ungdom over 12 år og eldre, for regelmessig behandling av astma når bruk av et kombinasjonslegemiddel (langtidsvirkende beta-2-agonist og inhalert kortikosteroid) er egnet:

- til pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider og «etter behov»-inhalert korttidsvirkende beta-2-agonist
- eller
- til pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert med både inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende beta-2-agonist

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Salmeterol/Fluticasone Neutec er indisert til symptomatisk behandling av pasienter med kols, med en $FEV_1 < 60\%$ av forventet verdi (pre-bronkodilator) og gjentatte eksaserbasjoner, som har betydelige symptomer til tross for regelmessig behandling med bronkodilaterende legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienten må gjøres oppmerksom på at Salmeterol/Fluticasone Neutec må brukes daglig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt.

Pasienter må undersøkes regelmessig av lege for å sikre at styrken de får av Salmeterol/Fluticasone Neutec er optimal. Dosen endres kun etter avtale med legen. **Dosen skal titreres til den laveste dosen som gir effektiv symptomkontroll. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste styrke av kombinasjonen gitt to ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med inhalert kortikosteroid alene.** Alternativt kan pasienter som har behov for langtidsvirkende beta-2-agonist, titreres til Salmeterol/Fluticasone Neutec én gang daglig, dersom forskrivende lege anser at dette vil være tilstrekkelig for å opprettholde sykdomskontroll. Ved dosering én gang daglig til pasienter som har hatt nattlige symptomer i anamnesen, gis dosen fortrinnsvis om kvelden, og henholdsvis om morgenen til de pasienter som har mest symptomer om dagen.

Pasienter skal få den styrken med Salmeterol/Fluticasone Neutec som inneholder den egnede dosen med flutikasonpropionat i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad. Dersom en pasient skulle trenge dosering utenfor det anbefalte regimet, skal egnede doser med beta-2-agonist og/eller kortikosteroid forskrives.

Anbefalte doser:

Astma

Voksne og barn som er 12 år eller eldre:

- Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig (morgen og kveld)

En kort prøveperiode av Salmeterol/Fluticasone Neutec 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 astmakontroll er viktig. I slike tilfeller er den anbefalte startdosen én inhalasjon av 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig. Straks astmaen er under kontroll, skal behandlingen revurderes, og det bør vurderes om pasienten skal nedtrappes til inhalert kortikosteroid alene. Det er viktig å vurdere pasienten regelmessig når behandlingen nedtrappes.

Det er ikke påvist noen klar fordel sammenlignet med inhalert flutikasonpropionat alene brukt som innledende vedlikeholdsbehandling når ett eller to av kriteriene for alvorlighetsgrad mangler. Generelt forblir inhalerte kortikosteroider førstelinjebehandling for de fleste pasienter.

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ikke ment for innledende behandling av mild astma. Salmeterol/Fluticasone Neutec med styrken 50 mikrogram/100 mikrogram er ikke egnet til bruk hos voksne og barn med alvorlig astma. Det anbefales å etablere riktig dosering av inhalerte kortikosteroider før en eventuell fast dosekombinasjon kan brukes hos pasienter med alvorlig astma.

Pediatrisk populasjon

Salmeterol/Fluticasone Neutec anbefales ikke for bruk hos barn under 12 år. Sikkerheten og effekten av Salmeterol/Fluticasone Neutec hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Kols

Voksne:

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

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke nødvendig å justere dosen ved behandling av eldre eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av Salmeterol/Fluticasone Neutec hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte:

Til inhalasjon.

Bruke Salmeterol/Fluticasone Neutec

Salmeterol/Fluticasone Neutec må brukes riktig for å oppnå effektiv behandling. Alle pasienter må rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen som er beskrevet i pakningsvedlegget. Alle pasienter skal få opplæring av forskrivende helsepersonell om hvordan Salmeterol/Fluticasone Neutec brukes, spesielt hvis det er første gang pasienten bruker denne inhalatoren. Dette for å sikre at de forstår hvordan de skal bruke inhalatoren på riktig måte.

Bruk av Salmeterol/Fluticasone Neutec følger tre enkle trinn som er beskrevet nedenfor:

1. Enheten åpnes ved å trykke på den røde sikkerhetslåsen, og fylles opp ved å skyve det lilla (for 50/500 mikrogram) munnstykkedekselet til man hører et klikk.
2. Pasienten må først puste ut. Munnstykket plasseres deretter i munnen, og leppene lukkes rundt det. Dosen kan da inhaleres gjennom inhalatoren ved å puste jevnt og dypt inn. Inhalatoren fjernes så fra munnen, og pasienten skal holde pusten i omtrent 10 sekunder eller så lenge det er komfortabelt.
3. Pasienten må instrueres om å puste forsiktig ut og lukke inhalatordekselet til det høres et klikk.

Pasienter må også rådes til å skylle munnen etterpå med vann, og spytte ut vannet og/eller pusse tennene etter hver inhalasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor hjelpestoffet, listet i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forverring av sykdom

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

Pasienter skal ikke starte med Salmeterol/Fluticasone Neutec ved en eksaserbasjon, eller dersom de har en signifikant eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Dersom pasienten må øke bruken av lindrende legemidler (bronkodilatorer med kort virketid), eller ved redusert respons på lindrende legemidler, tyder dette på dårligere kontroll av sykdommen, og pasienten bør ta kontakt med lege.

Plutselig og progressiv forverring av astma er potensielt livstruende, og pasienten bør umiddelbart undersøkes av lege. Det bør vurderes å øke doseringen av kortikosteroid.

Når astmasymptomene er under kontroll, kan det vurderes å gradvis redusere dosen av Salmeterol/Fluticasone Neutec. Det er viktig med regelmessig oppfølging under nedtrapping av behandling. Den laveste effektive dosen av Salmeterol/Fluticasone Neutec bør benyttes (se pkt. 4.2).

For pasienter med kols som opplever eksaserbasjoner, er behandling med systemiske kortikosteroider vanligvis indisert. Pasienten bør derfor informeres om å kontakte lege dersom symptomene forverres ved behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Opphør av behandling

Behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec bør ikke avsluttes brått hos pasienter med astma på grunn av fare for eksaserbasjon. Behandlingen må gradvis nedtrappes under kontroll av lege. For pasienter med kols kan opphør av behandlingen være assosiert med symptomatisk dekompensasjon, og bør overvåkes av en lege.

Forsiktighetsregel ved spesielle sykdommer

Som med all inhalasjonsbehandling som inneholder kortikosteroider, bør Salmeterol/Fluticasone Neutec administreres med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller latent lungetuberkulose og sopp-, virus- eller andre infeksjoner i luftveiene. Egnert behandling skal iverksettes straks, om nødvendig.

Kardiovaskulære effekter

Salmeterol/Fluticasone Neutec kan i sjeldne tilfeller forårsake hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimmer og en mild, forbigående reduksjon i serumkalium ved høye terapeutiske doser. Salmeterol/Fluticasone Neutec skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer, unormal hjerterytme, diabetes mellitus, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller pasienter som er predisponert for lave kaliumverdier i serum.

Hyperglykemi

Det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om økninger i blodglukosenivåer (se pkt. 4.8), og dette bør derfor vurderes ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoksalt bronkospasme

Som ved en annen inhalasjonsterapi kan paradoksalt bronkospasme forekomme med en umiddelbar økende piping i brystet og kortpustethet etter dosering. Paradoksalt bronkospasme responderer på en hurtigvirkende bronkodilator og skal behandles umiddelbart. Behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec bør avbrytes umiddelbart, pasienten bør undersøkes og alternativ behandling skal om nødvendig igangsettes.

Beta-2-adenoreseptor-agonister

Farmakologiske bivirkninger av behandling med beta-2-agonister slik som tremor, palpitasjoner og hodepine, har vært rapportert, men er ofte forbigående og reduseres med regelmessig behandling.

Hjelpestoffer

Salmeterol/Fluticasone Neutec inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter kan forekomme med et hvilket som helst kortikosteroid til inhalasjon, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Disse effektene er mye mindre sannsynlige ved inhalasjon sammenlignet med bruk av orale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushingsoide trekk, binyrebark suppresjon, redusert benmineraltetthet, katarakt og glaukom, og i sjeldne tilfeller en rekke psykologiske og adferdsrelaterte effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn). **Det er derfor viktig at pasienten undersøkes regelmessig, og at dosen av inhalert kortikosteroid reduseres til laveste dose som gir effektiv astmakontroll.**

Binyrefunksjon

Langtidsbehandling av pasienter med høye doser av inhalerte kortikosteroid kan forårsake binyrebark suppresjon og akutt binyrebarksvikt. Svært sjeldne tilfeller av binyrebark suppresjon og akutt binyrebarksvikt har også blitt beskrevet med doser av flutikasonpropionat mellom 500 og mindre enn 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse en akutt binyrebarksvikt inkluderer traume, kirurgiske inngrep, infeksjon eller enhver rask dosereduksjon. Tilstedeværende symptomer er typisk veldig uklare og kan inkludere anoreksi, abdominale smerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevisstethetnivå, hypoglykemi og krampeanfall.

Ytterligere systemisk kortikosteroider bør vurderes i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Fordelen med inhalert flutikasonpropionat bør redusere behovet for orale steroider, men pasienter som overføres fra orale steroider kan ha en 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 kortikosteroider i forbindelse med akuttbehandling, kan også være i risikogruppen. Denne muligheten for nedsatt binyrebarkfunksjon bør alltid tas i betraktning i akutte og elektive situasjoner som sannsynligvis medfører stress, og egnet kortikosteroidbehandling må overveies. Graden av nedsatt binyrebarkfunksjon kan kreve vurdering av spesialist før elektive inngrep.

Pneumoni hos pasienter med kols

Økt insidens av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er observert hos kolspasienter som får kortikosteroider til inhalasjon. Det er noen holdepunkter for økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig vist i alle studier.

Det er ingen avgjørende klinisk dokumentasjon for intra-klasseforskjeller i omfanget av risikoen for pneumoni blant de ulike kortikosteroidlegemidlene til inhalasjon.

Leger bør være oppmerksomme på mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske symptomene på slike infeksjoner kan overlappe symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

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

Interaksjoner med andre legemidler

Ritonavir kan i betydelig grad øke konsentrasjonen av flutikasonpropionat i plasma. Derfor bør samtidig bruk unngås, med mindre potensiell fordel for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Det er også en økt risiko for systemiske bivirkninger når flutikasonpropionat tas samtidig med andre potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol fører til en signifikant økning i systemisk eksponering av salmeterol (f.eks. forlengelse av QTc-tiden og papitalsjoner). Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielle økningen i risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan bli rapportert ved systemisk og topikal kortikosteroidbruk. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør det vurderes å henvise til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som har vært rapportert etter systemisk og topikal kortikosteroidbruk.

Pediatrisk populasjon

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ikke anbefalt for bruk hos barn under 12 år (se pkt. 4.2).

Ungdom < 16 år som inntar høye doser av flutikasonpropionat (typisk ≥ 1000 mikrogram/dag), kan være spesielt utsatt. Systemiske effekter kan oppstå, spesielt ved høye doser forskrevet over lang tid. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushingoide trekk, binyrebark suppressjon, akutt binyrebarksvikt og veksthemming hos barn og unge, og i sjeldnere tilfeller en rekke psykiske og adferdsrelaterte effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det bør vurderes å henvise barn eller ungdom til en pediatrisk spesialist i lungesykdommer.

Det er anbefalt at høyden hos barn som behandles med kortikosteroider til inhalasjon måles regelmessig. **Dosen av inhalert kortikosteroid bør reduseres til laveste dose som opprettholder en effektiv astmakontroll.**

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Beta-adrenerge blokkere kan svekke eller antagonisere effekten av salmeterol. Både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre det er svært tungtveiende grunner for bruk av disse. Behandling med beta-2-agonister kan føre til potensielt alvorlig hypokalemi. Spesiell forsiktighet anbefales derfor ved akutt alvorlig astma, da denne effekten kan forsterkes av samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig bruk av andre legemidler med beta-adrenerge effekter kan ha en potensiell additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normale omstendigheter oppnås lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjonsdosering pga. omfattende first-pass metabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er det lite sannsynlig med klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonpropionat.

I en interaksjonsstudie med friske frivillige som fikk flutikasonpropionat intranasalt, økte plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat med flere hundre ganger når det ble gitt samtidig med

ritonavir (en svært potent hemmer av cytokrom CYP3A4) 100 mg to ganger daglig. Dette resulterte i betydelig reduserte kortisolkonsentrasjoner i serum.

Det foreligger ingen informasjon om denne interaksjonen med flutikasonpropionat til inhalasjon, men en uttalt økning i plasmanivået av flutikasonpropionat er forventet. Tilfeller av Cushings syndrom og binyrebark suppresjon er rapportert. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikoider.

I en liten studie med friske frivillige, økte den noe mindre potente CYP3A-hemmeren ketokonazol eksponeringen for flutikasonpropionat med 150 % etter én inhalasjon.. Dette resulterte i en større reduksjon av kortisol i plasma sammenlignet med flutikasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A4-hemmere, slik som itraconazol og legemidler som inneholder kobicistat, samt moderate CYP3A4-hemmere, som erytromycin, er også forventet 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 bør pasientene 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 resulterte i en signifikant økning av salmeteroleksponering i plasma (1,4 ganger C_{max} og 15 ganger AUC). Dette kan føre til en økt insidens av andre systemiske effekter av salmeterolbehandling (eks. forlenget QTc-intervall og palpitasjoner) sammenlignet med salmeterol- eller ketokonazolbehandling alene.

Det ble ikke sett klinisk signifikante effekter på blodtrykk, puls, glukose- og kaliumnivåer i blodet. Samtidig bruk av ketokonazol ga verken økt halveringstid eller økt akkumulering av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig bruk av ketokonazol bør unngås, med mindre fordelene oppveier potensiell økt risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling. Det vil sannsynligvis foreligge en tilsvarende interaksjonsrisiko med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP3A4-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 salmeteroleksponering (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 fra mennesker. Dyrestudier har imidlertid ikke vist effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertilitet.

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føto/neonataltoksisitet relatert til salmeterol og flutikasonpropionat. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter administrasjon av beta-2-adrenoseptoragonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administrering av Salmeterol/Fluticasone Neutec til gravide kvinner bør kun vurderes dersom den forventede fordelen for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Laveste effektive dose av flutikasonpropionat som er nødvendig for å opprettholde 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 rotter som ammer.

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.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Salmeterol/Fluticasone Neutec har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Siden Salmeterol/Fluticasone Neutec inneholder salmeterol og flutikasonpropionat, kan man forvente bivirkninger av samme type og alvorlighetsgrad som for hvert av 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 organklasse 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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Frekvenser er hentet fra data fra kliniske studier. Insidensen for placebo ble ikke tatt med i betraktning.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidiasis i munn og svelg	Vanlige
	Pneumoni (hos kolspasienter)	Vanlige ^{1,3,5}
	Bronkitt	Vanlige ^{1,3}
	Candidiasis i øsofagus	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner med følgende manifestasjoner:	
	Kutane overfølsomhetsreaksjoner	Mindre vanlige
	Angioødem (hovedsakelig ødem i ansikt og orofaryngealt ødem)	Sjeldne
	Respirasjonssymptomer (dyspné)	Mindre vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	Respirasjonssymptomer (bronkospasme)	Sjeldne
	Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, Cushingoide trekk, binyrebark suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, nedsatt benmineraltetthet.	Sjeldne ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Vanlige ³
	Hyperglykemi	Mindre vanlige ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst	Mindre vanlige
	Søvnforstyrrelser	Mindre vanlige
	Adferdsendringer 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	Ikke kjent ⁴
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
	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 -underhudsykdommer	Kontusjoner	Vanlige ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Vanlige
	Traumatiske frakturer	Vanlige ^{1,3}
	Artralgi	Vanlige
	Myalgi	Vanlige

1. Rapportert som vanlig ved placebo
2. Rapportert som svært vanlig ved placebo
3. Rapportert over 3 år i en kols-studie

- 4. Se pkt. 4.4
- 5. Se pkt. 5.1

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Farmakologiske bivirkninger av beta-2-agonistbehandling, slik som tremor, palpitasjoner og hodepine, er rapportert, men disse synes å være forbigående og reduseres ved regelmessig dosering.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksalt bronkospasme med umiddelbar økning i pipende pust og kortpustethet forekomme etter dosering. Paradoksalt bronkospasme responderer på en hurtigvirkende bronkodilatator og skal behandles umiddelbart. Behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec bør avbrytes umiddelbart. Pasienten bør vurderes klinisk og gis alternativ behandling dersom det er nødvendig.

På grunn av flutikasonpropionat-komponenten kan det hos noen pasienter oppstå heshet og candidiasis (trøske) i munn og svelg, og i sjeldne tilfeller, i øsofagus. Både heshet og candidiasis kan forebygges ved å skylle munnen med vann og/eller pusse tennene etter bruk av legemidlet. Symptomatisk candidiasis i munn og svelg kan behandles med lokale antifungale legemidler, samtidig som behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec fortsetter.

Pediatrisk populasjon

Mulige systemiske effekter inkludert Cushings syndrom, Cushingoide trekk, binyrebark suppressjon og veksthemming hos barn og ungdom (se pkt. 4.4). Barn kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og adferdsendringer, 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 fra kliniske studier på overdosering med Salmeterol/Fluticasone Neutec. Data på overdosering med hvert av virkestoffene er imidlertid angitt nedenfor:

Salmeterol

Tegn og symptomer på overdosering av salmeterol er svimmelhet, økt systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. Dersom behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec må seponeres på grunn av overdosering av legemidlets beta-agonistkomponent, skal egnet steroidsubstitusjonsbehandling vurderes. I tillegg kan hypokalemi forekomme, og derfor bør kaliumnivåene i serum overvåkes. Kaliumerstatning bør vurderes.

Flutikasonpropionat

Akutt: Akutt inhalasjon av flutikasonpropionat i høyere doser enn anbefalt kan føre til forbigående binyrebark suppressjon. Akuttbehandling er vanligvis ikke nødvendig, da binyrebark funksjonen gjenopprettes i løpet av få dager. Dette kan verifiseres ved målinger av kortisol i plasma.

Kronisk overdosering av flutikasonpropionat til inhalasjon: Binyrekapasiteten skal overvåkes, og behandling med et systemisk kortikosteroid kan være nødvendig. Etter stabilisering skal behandlingen fortsettes med et inhalert kortikosteroid med den anbefalte doseringen. Se pkt. 4.4: Risiko for binyresuppresjon.

Ved tilfeller av både akutt og kronisk overdosering med flutikasonpropionat skal behandling med Salmeterol/Fluticasone Neutec fortsettes med en egnet dosering som kan gi symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Salmeterol/Fluticasone Neutec inneholder salmeterol og flutikasonpropionat, som har ulike virkningsmekanismer. De respektive virkningsmekanismene til begge virkestoffene er beskrevet nedenfor.

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv langtidsvirkende (12 timer) beta-2-adenoreseptor med en lang sidekjede som bindes til ekso-setet på reseptoren.

Salmeterol gir en mer langvarig bronkodilatasjon, som varer i minst 12 timer, enn anbefalte doser av vanlige kortidsvirkende beta-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

Studiene som er beskrevet nedenfor (GOAL, TORCH og SMART) ble utført med denne/disse samme faste dosekombinasjonen(e), salmeterolxinafoat og flutikasonpropionat, men på et tidligere markedsført legemiddel. De beskrevne studiene ble ikke utført med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Salmeterol/flutikasonpropionat – kliniske studier på astma:

En 12-måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 voksne og ungdom med vedvarende astma sammenlignet sikkerhet og effekt av salmeterol/flutikasonpropionat vs. inhalert kortikosteroid (flutikasonpropionat (FP)) alene for å fastslå om målene for astmabehandling var oppnåelige. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke inntil ****full kontroll** ble oppnådd eller den høyeste dosen av studiemedisin ble benyttet. GOAL viste at flere pasienter behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat oppnådde astmakontroll, enn pasienter behandlet med inhalert kortikosteroid (ICS) alene, og denne kontrollen ble oppnådd ved lavere kortikosteroiddose

****Godt kontrollert** astma ble oppnådd raskere med salmeterol/flutikasonpropionat enn med ICS alene. Tiden på behandling til 50 % av forsøkspersonene hadde oppnådd en første individuelle godt kontrollerte uke, var 16 dager for salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med 37 dager for ICS-gruppen. I undergruppen med steroidnaive astmatikere var tiden til individuell godt kontrollert uke, 16 dager for salmeterol/flutikasonpropionat-behandling sammenlignet med 23 dager etter behandling med ICS.

Samlede studieresultater viste:

Prosentandel av pasientene som oppnådde godt kontrollert* (GK) og totalt kontrollert** (TK) astma i løpet av 12 måneder				
Behandling før studiestart	Salmeterol/FP		FP	
	GK	TK	GK	TK
Ingen ICS (kun korttidsvirkende beta-2-agonist (SABA))	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose inhalert kortikosteroid (≤ 500 mikrogram beklometason-dipropionat (BDP) eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medium dose inhalert kortikosteroid (> 500-1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater over de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

* God astmakontroll; 2 eller færre dager med symptomscore høyere enn 1 (symptomscore 1 definert som ”symptomer i en kort periode i løpet av dagen”, bruk av korttidsvirkende beta-2-agonist på 2 eller færre dager og ved 4 eller færre tilfeller per uke, 80 % eller høyere forventet ”peak expiratory flow” (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

** Totalt kontrollert astma; ingen symptomer, ingen bruk av korttidsvirkende bronkodilator, lungefunksjon lik eller større enn 80 % av forventet ”peak expiratory flow” (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

Resultatene av denne studien viser at salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram to ganger daglig kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med moderat vedvarende astma hvor rask astmakontroll anses som avgjørende (se pkt. 4.2).

En dobbeltblind, randomisert, parallellgruppestudie hos 318 pasienter med vedvarende astma (alder ≥ 18 år) evaluerte sikkerheten og toleransen ved å gi 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (dobbel dose) av salmeterol/flutikasonpropionat i 2 uker. Studien viste at dosedobling av hver av styrkene av salmeterol/flutikasonpropionat i opptil 14 dager førte til en liten økning i beta-agonistrelaterte bivirkninger (tremor, 1 pasient [1 %] vs. 0, palpitasjoner; 6 [3 %] vs. 1 [<1 %], muskelkramper; 6 [3 %] vs. 1 [<1 %]) og en lignende bivirkningsfrekvens relatert til inhalerte kortikosteroider (f.eks. soppinfeksjon i munn); 6 [6 %] vs. 16 [8 %], heshet; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) sammenlignet med 1 inhalasjon 2 ganger daglig. Det bør tas hensyn til den lille økningen i beta-agonistrelaterte bivirkninger dersom legen vurderer å doble dosen av salmeterol/flutikasonpropionat når voksne pasienter har behov for økt dose av inhalert kortikosteroid i en kort periode (opptil 14 dager).

Salmeterol/flutikasonpropionat – kliniske studier på kols

TORCH var en 3-årig studie for å undersøke behandlingseffekten av salmeterol/flutikasonpropionat inhalasjonspulver 50/500 mikrogram to ganger daglig, salmeterol inhalasjonspulver 50 mikrogram to ganger daglig, flutikasonpropionat (FP) inhalasjonspulver 500 mikrogram to ganger daglig eller placebo på mortalitet uansett årsak hos pasienter med kols. Kolspasienter med basislinje (før bronkodilatator) FEV₁ < 60 % av forventet verdi ble randomisert til dobbeltblind medisinerings. Under studien fikk pasientene vanlig kols-behandling med unntak av andre inhalerte kortikosteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og lengre perioder med systemiske steroider. Overlevelsesstatus etter 3 år ble bestemt for alle pasientene uavhengig av om behandlingen med studielegemidlet var seponert eller ikke. Det primære endepunktet var reduksjon i mortalitet uansett årsak etter 3 år for salmeterol/flutikasonpropionat vs. placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/flu tikasonpropio nat 50/500 N = 1533
Mortalitet uansett årsak etter 3 år				
Antall dødsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Risikoratio vs. placebo (KI) p-verdi	Ikke relevant	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
Risikoratio salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 vs. komponenter (KI) p-verdi	Ikke relevant	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Ikke relevant

¹ Ikke signifikant P-verdi etter justering for 2 interimanalyser av den primære effektsammenlikningen fra en log-rank analyse stratifisert etter røykestatus

Det var en tendens til forbedret overlevelse hos pasienter som ble behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med placebo over 3 år, men dette nådde ikke det statistisk signifikante nivået $p \leq 0,05$.

Prosentandelen 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/flutikasonpropionat.

Gjennomsnittlig antall moderate til alvorlige eksaserbasjoner per år var signifikant redusert med salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gjennomsnittlig rate i salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen på 0,85 sammenliknet med 0,97 i salmeterol-gruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette tolkes som en reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner med 25 % (95 % KI: 19 % til 31 %; $p < 0,001$) sammenliknet med placebo, 12 % sammenliknet med salmeterol (95 % KI: 5 % til 19 %, $p = 0,002$) og 9 % sammenliknet med FP (95 % KI: 1 % til 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol og FP ga en signifikant reduksjon i forekomsten av eksaserbasjoner sammenliknet 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), målt ved «St. George's Respiratory Questionnaire» (SGRQ), var forbedret for alle legemidlene sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig forbedring over 3 år for salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med placebo 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 å ha pneumoni rapportert som en bivirkning 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol/flutikasonpropionat (risikoratio for salmeterol/flutikasonpropionat vs. placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 til 2,01, $p < 0,001$). Det var ingen økning i pneumonirelaterte dødsfall; dødsfall under behandling som primært skyldtes pneumoni var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for salmeterol/flutikasonpropionat. Det var ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for beinbrudd (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP og 6,3 % salmeterol/flutikasonpropionat; Risikoratio for salmeterol/flutikasonpropionat vs. placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 til 1,72, $p = 0,248$).

Placebokontrollerte kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist at regelmessig bruk av salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 forbedrer lungefunksjon og reduserer kortpustethet og bruk av anfallsmedisin.

Studiene SCO40043 og SCO100205 var randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe replikatstudier som sammenlignet effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig (en dose som ikke er godkjent for kolsbehandling i EU) med salmeterol 50 mikrogram to ganger daglig på den årlige forekomsten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner hos forsøkspersoner med kols med FEV₁ mindre enn 50 % av predikert verdi og en historikk med eksaserbasjoner. Moderate/alvorlige eksaserbasjoner ble definert som forverrede symptomer som krevde behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller sykehusinnleggelse.

Studiene hadde en 4-ukers innkjøringsperiode hvor alle forsøkspersonene visste at de fikk salmeterol/FP 50/250 for å standardisere kols-farmakoterapi 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 (totalt ITT n = 778). Før innkjøringsperioden seponerte forsøkspersonene bruken av andre legemidler mot kols, unntatt korttidsvirkende bronkodilatorer. Samtidig bruk av inhalerte langtidsvirkende beta-2-agonister og antikolinerge legemidler, kombinasjonslegemidler med salbutamol/ipratropiumbromid, orale beta-2-agonister og legemidler med teofyllin var ikke tillatt under behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tillatt ved akuttbehandling av eksaserbasjoner av kols etter spesifikke retningslinjer for bruk. Forsøkspersonene brukte salbutamol etter behov under studiene.

Resultatene av begge studiene viste at behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 førte til en signifikant lavere årlig forekomst av moderate/alvorlige eksaserbasjoner hos personer med kols sammenlignet med salmeterol (SCO40043: henholdsvis 1,06 og 1,53 per forsøksperson per år, forekomstratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 til 0,83, p < 0,001; SCO100250: henholdsvis 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 moderate/alvorlige eksaserbasjon, årlig forekomst av eksaserbasjoner som krevde orale kortikosteroider samt forhåndsdose morgen (FEV₁) favoriserte signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig fremfor salmeterol. Bivirkningsprofilene var like, med unntak av en høyere forekomst av pneumonier og kjente lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) hos gruppen som fikk salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig sammenlignet med salmeterol. Pneumonirelaterte hendelser ble rapportert for 55 (7 %) forsøkspersoner i gruppen som fikk salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig, og 25 (3 %) i salmeterolgruppen. Den økte forekomsten av rapportert pneumoni med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig synes å være av lignende størrelse som forekomsten som ble rapportert etter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram 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 astmabehandling hos ungdom og voksne. 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 i astma-relaterte dødsfall hos pasienter som fikk salmeterol (13 dødsfall av 13 176 pasienter behandlet med salmeterol vs. 3 dødsfall av 13 179 pasienter på placebo). Studien var ikke designet for å vurdere innvirkning av samtidig bruk av inhalerte kortikosteroider, og kun 47 % av individene rapporterte ICS bruk ved baseline.

Sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP ved astma

To 26-ukers multisenterstudier ble gjennomført for å sammenligne sikkerhet og effekt av salmeterol-FP vs. FP alene, én med voksne og ungdom (AUSTRI-studien), og den andre med pediatriske forsøkspersoner i alderen 4-11 år (VESTRI-studien). I begge studiene hadde pasientene moderat til

alvorlig vedvarende astma med tidligere astmarelatert sykehusinnleggelse eller astmaeksaserbasjon det siste året. Primærmålet for begge studiene var å bestemme om tillegg av LABA til ICS-behandling (salmeterol-FP) var 'non-inferior' sammenlignet med ICS (FP) i forhold til risiko for alvorlige astmarelaterte hendelser (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering og dødsfall). Et sekundært effektmål i disse studiene var å evaluere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var bedre enn ICS-behandling (FP) i forhold til alvorlig astmaeksaserbasjon (definert som forverring av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller sykehusinnleggelse eller legevaktbesøk på grunn av 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 "Non-inferiority" oppnådd i begge studiene (se tabell under).

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)
Kombinert endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering, eller dødsfall)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Risikoratio (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 det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,0, så ble non-inferiority fastslått.

^b Hvis det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,675, så ble non-inferiority fastslått.

For det sekundære effekt-endepunktet ble reduksjon i tid til første astmaeksaserbasjon for salmeterol-FP relativt til FP sett i begge studiene, men var bare statistisk signifikant i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP (n = 3101)
Antall forsøkspersoner med astma-eksaserbasjon	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP Risikoratio (95 % KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pediatrik populasjon

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ikke indisert hos barn under 12 år (se pkt. 4.2). Studien som er beskrevet nedenfor viser til en lavere dose av kombinasjonslegemidlet med fast dose, som ble utført med et tidligere markedsført legemiddel. De beskrevne studiene ble ikke utført med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

I SAM101667 studien hos 158 barn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma, var kombinasjonen av salmeterol/flutikasonpropionat like effektiv som dobling av flutikasonpropionatdosen med hensyn på

symptomkontroll og lungefunksjon. Studien var ikke utformet for å undersøke effekten på eksaserbasjoner.

I en 12 ukers studie med barn i alderen 4–11 år [n = 257] behandlet med enten salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 to ganger daglig eller salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram to ganger daglig, opplevde begge behandlingsgruppene 14 % økning i ekspiratorisk luftstrømhastighet, samt forbedring i symptomskår og bruk av salbutamol til anfallsbehandling. Det var ingen forskjeller mellom de to behandlingsgruppene. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsparametre mellom de to 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 ble behandlet med enten salmeterol/flutikasonpropionat (50/100 mikrogram) eller flutikasonpropionat alene (100 mikrogram) to ganger daglig. To barn behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat og 5 barn behandlet med flutikasonpropionat trakk seg fra studien på grunn av forverring av astma. Etter 12 uker hadde ingen barn i de to behandlingsgruppene unormalt lav 24-timers utskillelse av kortisol i urin. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom behandlingsgruppene.

Flutikasonpropionatholdige legemidler ved astma under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk kohort-observasjonsstudie, basert på elektroniske pasientjournaler fra Storbritannia, ble utført for å evaluere risikoen for store medfødte misdannelser (MCMs) etter eksponering for inhalert FP (alene) og salmeterol-FP under første trimester 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 131 diagnostiserte MCMs identifisert; 1612 (30 %) var eksponert for FP eller salmeterol-FP hvorav 42 diagnostiserte MCMs ble identifisert. Justert odds ratioen for MCMs diagnostisert innen 1 år var 1,1 (95 % KI: 0,5 til 2,3) for FP-eksponerte vs. ICS uten FP eksponerte kvinner med moderat astma og 1,2 (95 % KI: 0,7 til 2,0) for kvinner med betydelig til alvorlig astma. Ingen forskjell i risikoen for MCMs ble identifisert etter eksponering for FP under første trimester vs. salmeterol-FP. Absolutte risikoer for MCM på tvers av de ulike alvorlighetsgradene 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 "the General Practice Research Database" (2,8 MCM hendelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

For farmakokinetiske egenskaper kan hver komponent vurderes separat.

Salmeterol

Salmeterol virker lokalt i lungene, og plasmanivået gir derfor ingen indikasjon på terapeutisk effekt. I tillegg er det bare begrensede data tilgjengelig på farmakokinetikken for salmeterol på grunn av tekniske vanskeligheter med å måle virkestoffet i plasma. Dette skyldes de lave plasmakonsentrasjonene ved terapeutiske doser (ca. 200 pikogram/ml eller mindre) som sees etter inhalasjon.

Flutikasonpropionat (FP)

Den absolutte biotilgjengeligheten av en enkeltdose inhalert flutikasonpropionat hos friske personer varierer mellom ca. 5 til 11 % av den nominelle dosen, avhengig av inhalasjonsutstyret som brukes. Hos pasienter med astma eller kols er det observert mindre grad av systemisk eksponering for inhalert flutikasonpropionat.

Absorpsjon

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

Distribusjon

Disponeringen av flutikasonpropionat er kjennetegnet med høy plasmaclearance (1,150 ml/min), et stort distribusjonsvolum ved steady-state (ca. 300 l) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer. Plasmaproteinbinding er 91 %.

Biotransformasjon

Flutikasonpropionat elimineres veldig raskt fra den systemiske sirkulasjonen, hovedsakelig ved å metabolisere til en inaktiv karboksylsyremetabolitt, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andre uidentifiserte metabolitter er også funnet i feces.

Eliminasjon

Eliminering av flutikasonpropionat via nyrene er ubetydelig. Mindre enn 5 % av dosen skilles ut i urin, hovedsakelig som metabolitter. Hoveddelen av dosen utskilles i feces som metabolitter og uendret virkestoff.

Pediatrisk populasjon

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ikke indisert hos barn under 12 år (se pkt. 4.2). Studiene som er beskrevet nedenfor viser til en lavere dose av kombinasjonslegemidlet med fast dose, som ble utført med et tidligere markedsført legemiddel. De beskrevne studiene ble ikke utført med Salmeterol/Fluticasone Neutec.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra 9 kontrollerte kliniske studier med ulike inhalatorer (pulverinhalator, sprayinhalator) 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/flutikason pulverinhalator 50/100 sammenlignet med flutikasonpropionat pulverinhalator 100.

Geometrisk gjennomsnittlig ratio [90 % KI] for salmeterol/flutikasonpropionat vs. flutikasonpropionat pulverinhalator hos barn og ungdom/voksne.

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

Effekten av 21 dagers behandling med salmeterol/flutikason inhalator 25/50 mikrogram (2 doser 2 ganger daglig med eller uten inhalasjonskammer) eller salmeterol/flutikason pulverinhalator 50/100 mikrogram

(1 inhalasjon 2 ganger daglig) ble evaluert hos 31 barn i alderen 4 til 11 år med mild astma. Systemisk eksponering for salmeterol var lik for salmeterol/flutikason inhalator, salmeterol/flutikason inhalator med kammer og salmeterol/flutikason pulverinhalator (henholdsvis 126 pg time/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pg time/ml [95 % KI: 54, 200] og 110 pg time/ml [95 % KI: 55, 219]). Systemisk eksponering for flutikasonpropionat var lik for salmeterol/flutikason inhalator med kammer (107 pg time/ml [95 % KI: 45,7, 252,2]) og salmeterol/flutikason pulverinhalator (138 pg time/ml [95 % KI: 69,3, 273,2]), men lavere for salmeterol/flutikason inhalator (24 pg time/ml [95 % KI: 9,6, 60,2]).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De eneste sikkerhetsbetyrningene for bruk hos mennesker hentet fra dyrestudier av salmeterol og flutikasonpropionat gitt separat, var effekter forbundet med overdrevne farmakologiske effekter.

I reproduksjonsstudier med dyr er det vist at glukokortikosteroider medfører misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser). Resultatene fra disse dyrestudiene synes imidlertid ikke å være relevante for mennesker som får anbefalte doser. Dyrestudier med salmeterol har kun vist embryoføtal toksisitet ved høye eksponeringsnivåer. Etter samtidig administrering ble det funnet økte forekomster av forskyvning av navlestrengarterien og ufullstendig ossifikasjon av oksipitalbenet hos rotter ved doser som man vet kan medføre glukokortikoidinduserte misdannelser. Verken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har vist potensiale for genetisk toksisitet.

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.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalasjonspulveret er innelukket i blister på en formet folie med aluminium/OPA/PVC-base, med en avtakbar PETP-film/papir/PVC dekkfolie. Blisteren er innelukket i en formstøpt, hvit plastenhet med et lilla (50/500 mikrogram) glidemunnstykkedeksel, med en rød sikkerhetslås.

Inhalatoren er pakket i en tredobbelt laminert foliepose som består av en polyester/ADH/aluminium/ADH/polyetylenfilm.

Inhalatoren av plast er tilgjengelig i pappesker med:

1 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec

eller 2 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec

eller 3 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec
eller 10 × 60 doser Salmeterol/Fluticasone Neutec

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Salmeterol/Fluticasone Neutec frigjør et pulver som inhaleres i lungene. En doseindikator på Salmeterol/Fluticasone Neutec viser antall gjenværende doser. For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road
Ballsbridge
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12418

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. november 2019
Dato for siste fornyelse: 19. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2024