   
**16. april 2019**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salflumix Easyhaler, inhalationspulver**

**0. D.SP.NR.**

30740

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Salflumix Easyhaler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Salflumix Easyhaler 50 mikrogram/250 mikrogram:

Hver leveret dosis (den dosis, der forlader mundstykket) indeholder salmeterolxinafoat svarende til 48 mikrograms af salmeterol og 238 mikrogram fluticasonpropionat.

Dette svarer til en afdelt dosis af salmeterolxinafoat svarende til 50 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat.

Salflumix Easyhaler 50 mikrogram/500 mikrogram:

Hver leveret dosis (den dosis, der forlader mundstykket) indeholder salmeterolxinafoat svarende til 48 mikrograms af salmeterol og 476 mikrogram fluticasonpropionat.

Dette svarer til en afdelt dosis af salmeterolxinafoat svarende til 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat 17 mg per leveret dosis

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver

Hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

***Astma***

Salflumix Easyhaler er indiceret til regelmæssig behandling af astma hos voksne og unge på 12 år eller derover, hvor behandling med et kombinationsprodukt (langtidsvirkende β2-agonist og inhalationssteroid) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og korttidsvirkende β2-agonist efter behov

eller

- hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende β2-agonist.

***Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)***

Salflumix Easyhaler er indiceret til symptomatisk behandling af KOL-patienter med FEV1 <60% af forventet (præ-bronkodilatator) og tilbagevendende eksacerbationer, hvor fast behandling med bronkodilatator ikke er tilstrækkelig.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Patienterne skal informeres om, at Salflumix Easyhaler skal bruges hver dag for at opnå fuld effekt - også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnligt af en læge, så den styrke af salmeterol/fluticason­propinat inhalatoren de får forbliver optimal, og denne bør kun ændres af lægen. **Dosis skal titreres til laveste effektive dosis.** For doser der ikke kan opnås med Salflumix Easyhaler (f.eks. 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat) findes der andre fastdosiskombinations-produkter med disse to aktive stoffer.

Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med laveste styrke 2 gange daglig, kan behandling med inhalationssteroid alene eventuelt forsøges, eller de patienter, der også har behov for langtidsvirkende β2-agonister, kan titreres ned til Salflumix Easyhaler én gang daglig, hvis behandleren mener det er tilstrækkeligt til at opnå kontrol med sygdommen. I så fald anbefales det, at patienter med natlige symptomer tager Salflumix Easyhaler om aftenen, og patienter med symptomer om dagen tager Salflumix Easyhaler om morgenen.

Patienterne skal have Salflumix Easyhaler der indeholder fluticasonpropionat i en styrke, der passer til sværhedsgraden af deres sygdom. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for det anbefalede regime, skal der ordineres passende doser af β2-agonist og/eller kortikosteroider.

Anbefalede doser:

***Astma***

Voksne og unge fra 12 år:

1 inhalation à 50 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig.

eller

1 inhalation à 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig.

Det kan overvejes, at forsøge kortvarigt med salmeterol/fluticasonpropionat som første vedligeholdelsesbehandling hos voksne og unge med moderat astma (defineret som patienter med daglige symptomer, daglig brug for behovsmedicin og moderat til alvorlig begrænset peakflow), hvor der er brug for hurtig indsættende astmakontrol. I de tilfælde er den anbefalede startdosis 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig, - en styrke der er tilgængelig i andre fastdosiskombinations-produkter med begge aktive stoffer. Når der er opnået astmakontrol, revurderes behandlingen, og det overvejes, om patienterne skal trappes ned til behandling med inhalationssteroid alene. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig.

Der er ikke blevet vist en klar fordel i sammenligning med inhaleret fluticasonpropionat alene som første vedligeholdelsesbehandling, når der mangler et eller to af førnævnte kriterier for sværhedsgraden. Generelt er inhalationssteroider stadig førstevalgsbehandling for de fleste patienter. Salflumix Easyhaler er ikke beregnet til førstevalg til behandling af mild astma. Salmeterol/fluticasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram er uegnet til voksne og børn med alvorlig astma. Det anbefales at finde den mest hensigtsmæssige dosis inhalationssteroid, før der anvendes en fast kombination hos patienter med alvorlig astma.

*Pædiatrisk population*

Salflumix Easyhaler bør ikke anvendes til børn under 12 år.

**KOL**

Voksne:

1 inhalation à 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig.

*Særlige patientgrupper*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter eller hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data for anvendelse af Salflumix Easyhaler hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Til inhalation.

*Instruktioner for korrekt brug af Salflumix Easyhaler:*

Inhalatoren er inspiratorisk flow-drevet, dvs. at når patienten inhalerer gennem mundstykket, vil substansen følge med luften ned i lungerne.

Bemærk: Det er vigtigt at instruere patienten i

* At læse instruktionerne før brug omhyggeligt i indlægssedlen som er pakket sammen med Salflumix Easyhaler
* At holde inhalatoren lodret, ved at holde den mellem tommelfingeren og de øvre fingre
* At ryste inhalatoren kraftigt op og ned 3 til 5 gange før aktivering
* At aktivere (klikke) inhalatoren før inhalering
* At trække vejret ind kraftigt og dybt gennem mundstykket for at sikre den optimale dosis er afgivet til lungerne
* At holde vejret efter inhalering i mindst 5 sekunder
* Aldrig at ånde ud gennem mundstykket, da dette vil reducere mængden af den leverede dosis. Hvis dette skulle ske er patienten instrueret i at banke mundstykket mod en bordplade eller håndflade for at fjerne pulveret, og derefter gentage proceduren.
* Aldrig at aktivere udstyret mere end en gang uden inhalation af pulveret. Hvis dette skulle ske er patienten instrueret i at banke mundstykket mod en bordplade eller håndflade for at fjerne pulveret, og derefter gentage proceduren.
* Altid at påsætte beskyttelseshætten (og, hvis dette bruges, beskyttelseshylsteret) efter brug for at undgå utilsigtet aktivering af udstyret (hvilket kan føre til enten en overdosering eller underdosering ved efterfølgende brug)
* At skylle munden med vand og/eller børste tænder efter inhalering af vedligeholdelsesdosis for at minimere risikoen for orofaryngeal svamp.
* Vand må aldrig bruges til at rengøre inhalatoren da pulveret er følsomt over for fugt
* At skifte Salflumix Easyhaler når tælleren når til nul også selvom man stadig kan se pulver i inhalatoren.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (lactose, som indeholder små mængder af mælkeprotein).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Eksacerbation af sygdom

Salflumix Easyhaler må ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer. Her skal anvendes en korttidsvirkende bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning, som patienten altid bør have på sig.

Salflumix Easyhaler bør ikke initieres hos patienter med aktuel eksacerbation eller hos patienter med signifikante eller akutte forværringer.

Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan opstå under behandling med Salflumix Easyhaler. Patienter bør rådes til at fortsætte behandlingen, men at søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kommer under kontrol eller bliver værre efter initiering af Salflumix Easyhaler.

Øget behov for brug af behovsmedicin (korttidsvirkende bronkodilatatorer), eller nedsat respons over for behovsmedicin betyder forværring, og patientens tilstand bør revurderes af en læge.

Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende og patienten skal snarest tilses af en læge. Sådanne symptomer bør føre til overvejelse om højere steroiddosis.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan dosis af Salflumix Easyhaler eventuelt gradvist reduceres. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig. Den laveste effektive dosis af Salflumix Easyhaler bør anvendes (se pkt. 4.2).

Hos patienter med KOL, der oplever eksacerbationer, er behandling med systemiske kortikosteroider typisk indiceret. Patienterne bør derfor instrueres i at søge læge, hvis symptomerne forværres med Salflumix Easyhaler.

Behandling med Salflumix Easyhaler bør ikke seponeres pludseligt hos astmapatienter på grund af risiko for eksacerbation. Behandling bør titreres ned under lægeligt opsyn. Seponering hos patienter med KOL kan føre til symptomer og bør kun ske i samråd med lægen.

Som ved al anden inhaleret steroidbehandling bør der udvises forsigtighed ved administration af Salflumix Easyhaler ved aktiv eller inaktiv lungetuberkulose samt svampeinfektioner, virale infektioner eller andre infektioner i luftvejene. Hvis det er indiceret, bør passende behandling iværksættes omgående.

Kardiovaskulære effekter

I sjældne tilfælde kan Salflumix Easyhaler forårsage hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli og atrieflimren og mild, forbigående reduktion i serumkalium ved høje terapeutiske doser. Salflumix Easyhaler skal gives med forsigtighed til patienter med alvorlige hjerte-kar-sygdomme eller hjertearytmier, samt hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokaliæmi, eller patienter disponerede for lave serumkaliumkoncentrationer.

Hyperglykæmi

I meget sjældne tilfælde er der set forhøjet blodsukkerniveau (se pkt. 4.8), som skal tages med i overvejelserne, når medicinen udskrives til diabetespatienter.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis. Paradoks bronkospasme responderer på en bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles. Salflumix Easyhaler bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med β2-agonister, f.eks. tremor, palpitationer og hovedpine, er rapporteret, men synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Systemiske kortikosteroidbivirkninger

Systemiske bivirkninger kan opstå efter inhalation af steroider, specielt ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved oral steroidbehandling. Eventuelle systemiske påvirkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom og sjældnere en række psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn) (se afsnittet ’Pædiatrisk population’ nedenfor for oplysninger om systemiske bivirkninger af inhalerede kortikosteroider hos børn og unge). **Det er derfor vigtigt, at patienten vurderes jævnligt, og at der reduceres til den laveste dosis inhalationssteroid, der giver astmakontrol.**

Langtidsbehandling med høje doser inhaleret kortikosteroid kan resultere i nedsat binyrebarkfunktion og akut binyrebarkinsufficiens. I meget sjældne tilfælde er disse tilstande set ved doser på 500-1.000 mikrogram fluticasonpropionat. Akut binyrebarkinsufficiens kan potentielt opstå på grund af traume, operation, infektion eller for hurtig nedsættelse af dosis og kan føre til spisevægring, mavesmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, opmærksomhedstab, hypoglykæmi og kramper. Det bør overvejes, at tilføje systemiske kortikosteroider til behandlingen i stressperioder eller i forbindelse med operation.

Inhalationsbehandlingen med fluticasonpropionat bør minimere behovet for orale steroider. Patienter, der har været i behandling med høje doser af orale steroider, kan have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Disse patienter bør derfor behandles med særlig omhyggelighed og adrenokortikal funktion bør jævnligt monitoreres. Patienter, der tidligere har modtaget høje doser af kortikosteroid i forbindelse med akut behandling kan også være i risikogruppen. Risiko for nedsat binyrebarkfunktion bør altid tages i betragtning i akutte situationer samt under stress og passende kortikosteroidbehandling overvejes, eventuelt med bistand fra en specialist.

Ritonavir kan i høj grad øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Samtidig anvendelse skal derfor undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider. Der er også øget risiko for systemiske bivirkninger ved samtidig anvendelse af fluticasonpropionat og andre potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan blive rapporteret ved brug af systemisk og topikal kortikosteroid. Hvis en patient har symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog for evaluering af mulige årsager, som kan inkludere katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme så som central serøs chorioretinopati (CSCR) som er blevet rapporteret efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (body mass index) og svær KOL.

Interaktioner med potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af systemisk ketoconazol øger signifikant den systemiske påvirkning af salmeterol. Det kan føre til øget forekomst af systemisk påvirkning (f.eks. forlænget QTc-interval og palpitationer). Samtidig anvendelse af ketoconazol eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør derfor undgås, med mindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Børn og unge under 16 år, der får høje doser fluticasonpropionat (typisk ≥1.000 mikro­gram/dag), er specielt i risikogruppen. Systemiske bivirkninger kan opstå, især ved høje doser givet i længere perioder. Eventuel systemisk bivirkning kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, akut binyrebarkinsufficiens og væksthæmning hos børn og unge og sjældnere en række forskellige psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression. Det bør overvejes at henvise barnet eller den unge til en pædiatrisk lungespecialist.

Det anbefales, at højden måles jævnligt på børn i langtidsbehandling med inhalations­steroid. **Dosis af inhalationssteroidet skal reduceres til den laveste dosis, der giver effektiv astmakontrol.**

Hjælpestoffer

Salflumix Easyhaler indeholder op til 17,1 mg lactose/dosis som et hjælpestof. Denne mængde giver normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder mælkeprotein, som kan give allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

β-adrenerge blokkere kan svække effekten af salmeterol eller have antagonistisk effekt. Både ikke-selektive og selektive β-blokkere skal så vidt muligt undgås, medmindre der er tungtvejende grunde hertil. Behandling med β2-agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi. Særlig forsigtighed tilrådes ved akut svær astma, da denne virkning kan forstærkes ved samtidig behandling med xanthinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig anvendelse af andre β-adrenerge lægemidler kan have en potentiel additiv effekt.

**Fluticasonpropionat**

Under normale omstændigheder opnås lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat ved inhalation på grund af en betragtelig first pass metabolisme og høj systemisk clearance afhjulpet af cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er klinisk signifikante interaktioner forårsaget af fluticasonpropionat ikke sandsynlige.

I et interaktionsstudie med fluticasonpropionat administreret intranasalt til raske personer, øgede ritonavir (en højpotent cytochrom CYP3A4-hæmmer) 100 mg 2 gange daglig plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat flere hundrede gange, og det resulterede i stærkt nedsatte serumkortisolkoncentrationer. Der findes ikke data om denne interaktion ved inhaleret fluticasonpropionat, men en udpræget højere plasmakoncentration af fluticasonpropionat forventes. Der er rapporter om tilfælde af Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Kombinationen af de to stoffer bør derfor undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger forårsaget af glukokortikoider.

I et lille studie med raske personer og den lidt mindre potente CYP3A-hæmmer, ketoconazol, sås øget plasmakoncentration af fluticasonpropionat på 150% efter en enkelt inhalation, og i forhold til fluticasonpropionat givet alene, sås en lavere plasma­koncentration. Samtidig behandling med andre CYP3A-hæmmere, såsom produkter indeholdende itraconazol og cobicistat, samt moderate CYP3A4-hæmmere, såsom erythromycin forventes også at øge den systemiske eksponering for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationer bør derfor undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den potentielt øgede risiko for systemisk kortikosteroid bivirkninger, og i så fald bør patienten monitoreres nøje for systemisk kortikosteroid bivirkninger.

**Salmeterol**

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt 1 gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange daglig) hos 15 raske personer i 7 dage resulterede i signifikant øget plasmakoncentration af salmeterol (1,4 gange Cmax og 15 gange AUC). Dette kan føre til øget forekomst af andre systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (f.eks. forlængelse af QTc-interval og palpitationer) sammenlignet med salmeterol eller ketoconazol anvendt alene (se pkt. 4.4).

Det sås ikke klinisk signifikant påvirkning af blodtryk, hjertefrekvens, blodglucose og serumkalium. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols halveringstid og øgede heller ikke plasmakoncentrationen af salmeterol ved gentagne doser.

Samtidig administration af ketoconazol bør undgås, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol. Der er sandsynligvis en lignende risiko for interaktion i forbindelse med andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, telithromycin, ritonavir).

*Moderate CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af erytromycin (500 mg oralt 3 gange daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange daglig) hos 15 raske personer i 6 dage resulterede i let, men ikke statistisk signifikant, øget systemisk påvirkning af salmeterol (1,4 gange Cmax og 1,2 gange AUC). Der sås ikke alvorlige bivirkninger i forbindelse med samtidig administration af erytromycin.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Data fra anvendelse af salmeterol og fluticasonpropionat hos et stort antal gravide kvinder (over 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet relateret til salmeterol og fluticasonpropionat. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af β2-adrenoceptor agonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administration af Salflumix Easyhaler til gravide bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver mulig risiko hos fostret.

Gravide bør gives den laveste effektive dosis fluticasonpropionat til kontrol af astmaen.

*Amning*

Det vides ikke om salmeterol og fluticasonpropionat, og deres metabolitter, udskilles i human mælk.

Studier har vist, at salmeterol og fluticasonpropionat, og deres metabolitter, udskilles i mælk hos diegivende rotter.

Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for ammede nyfødte/spædbørn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Salflumix Easyhaler seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

*Fertilitet*

Der er ingen humane data. I dyrestudier er ikke set påvirkning af fertiliteten ved behandling med salmeterol eller fluticasonpropionat.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Salflumix Easyhaler påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Salflumix Easyhaler indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, må der forventes samme bivirkninger som ved administration af hver af disse stoffer. Der er ikke set yderligere bivirkninger ved samtidig anvendelse af de to stoffer.

Bivirkningerne som er associeret med salmeterol/fluticasonpropionat står anført nedenfor efter systemorganklasser og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppigheder stammer fra data fra kliniske studier. Der er ikke taget hensyn til forekomst i placebo.

| Systemorganklasse | Bivirkning | Hyppighed |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Candidiasis i mund og svælg  Pneumoni (hos KOL-patienter)  Bronkitis  Øsofageal candidiasis | Almindelig  Almindelig1,3,5  Almindelig1,3  Sjælden |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:  Hududslæt  Angioødem (primært i ansigt og svælg)    Luftvejssymptomer (dyspnø)  Luftvejssymptomer (bronkospasme)  Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock | Ikke almindelig  Sjælden  Ikke almindelig  Sjælden  Sjælden |
| Det endokrine system | Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed | Sjælden4 |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi  Hyperglykæmi | Almindelig3  Ikke almindelig4 |
| Psykiske forstyrrelser | Angst  Søvnforstyrrelser  Ændret adfærd, herunder psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (især hos børn)  Depression, aggression (specielt hos børn) | Ikke almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hovedpine  Tremor | Meget almindelig1  Ikke almindelig |
| Øjne | Katarakt  Glaukom  Sløret syn (se også pkt. 4.4) | Ikke almindelig  Sjælden4  Ikke kendt |
| Hjerte | Palpitationer  Takykardi  Hjertearytmier, herunder supraventrikulær takykardi og ekstrasystoli  Atrieflimren  Angina pectoris | Ikke almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Ikke almindelig  Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Nasopharyngitis  Svælgirritation  Hæshed/dysfoni  Sinuitis  Paradoks bronkospasme | Meget almindelig2,3  Almindelig  Almindelig  Almindelig1,3  Sjælden4 |
| Hud og subkutane væv | Kontusioner | Almindelig1,3 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv: | Muskelkramper  Traumatisk fraktur  Artralgi  Myalgi | Almindelig  Almindelig1,3  Almindelig  Almindelig |

1. Almindelig indberettet ved placebo
2. Meget almindelig indberettet ved placebo
3. Indberettet i løbet af 3 år i et KOL-studie
4. Se pkt. 4.4
5. Se pkt. 5.1.

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med β2-agonister, f.eks. tremor, palpitationer og hovedpine, er rapporteret, men synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis. Paradoks bronkospasme responderer på en bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles. Salflumix Easyhaler bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

Fluticasonpropionat kan medføre hæshed og candidiasis i mund og svælg og i sjældne tilfælde også i øsofagus, hos nogle patienter. Forekomsten af både hæshed og candidiasis i mund og svælg kan nedsættes ved at skylle munden med vand og/eller børste tænder efter inhalation af medicinen. Symptomatisk candidiasis i mund og svælg kan behandles med topikal behandling mod svamp samtidig med anvendelse af Salflumix Easyhaler.

*Pædiatrisk population*

Eventuelle systemiske bivirkninger herunder Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression og væksthæmning hos børn og unge (se pkt. 4.4). Børn kan også opleve angst, søvnforstyrrelser og ændret adfærd, herunder hyperaktivitet og irritabilitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen oplysninger om overdosering med Salflumix Easyhaler i de kliniske studier, men med de to lægemidler givet hver for sig er der set følgende:

Ved overdosering af salmeterol ses svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis Salflumix Easyhaler skal seponeres på grund af overdosering af β-agonist-komponenten, skal der tages højde for fortsat steroidbehandling. Ligeledes kan der opstå hypokaliæmi og niveauet af serum-kalium skal derfor monitoreres. Kaliumtilskud skal overvejes.

**Akut:** Akut overdosering af fluticasonpropionat kan resultere i midlertidig suppression af binyrebarkfunktionen. Dette kræver ikke særlige forholdsregler, idet funktionen normaliseres på nogle få døgn, som vist ved plasmakortisolmålinger.

**Kronisk overdosering af inhaleret fluticasonpropionat:** Patientens binyrebarkfunktion bør monitoreres og systemisk behandling med kortikosteroid kan være nødvendigt. Efter stabilisering bør behandling fortsættes med inhaleret kortikosteroid i den anbefalede dosering. Se pkt. 4.4: Risiko for binyrebarksuppression.

Ved såvel akut som kronisk overdosering af fluticasonpropionat, skal behandling med Salflumix Easyhaler fortsættes i laveste effektive dosis.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 06. Adrenergica komb. m. corticosteroider/andre midler, ex. anticholinergica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Salflumix Easyhaler indeholder både salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer. Virkningsmekanismen for hvert af stofferne er beskrevet nedenfor.

*Salmeterol*

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) ß2-adrenoceptor agonist med en lang sidekæde, som binder til receptorens exo-site.

Salmeterol giver en længerevarende bronkodilatation end konventionelle korttidsvirkende ß2-agonister i anbefalede doser, idet bronkodilatationen varer i mindst 12 timer.

*Fluticasonpropionat:*

Fluticasonpropionat administreret som inhalation i de anbefalede doser giver en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungerne, som reducerer symptomer på og eksacerbation af astma med færre bivirkninger end ved systemisk kortikosteroid­behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Kliniske studier med astma*

I et klinisk studie, (Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL), af 12 måneders varighed med 3.416 voksne og unge patienter med persisterende astma, blev sikkerhed og virkning sammenlignet ved salmeterol/fluticasonpropionat (FP) og inhalationssteroid (FP) alene for at finde ud af, om målene for astmabehandling er realistiske. Behandlingen blev trappet op hver 12. uge, indtil der blev opnået *total kontrol*\*\*, eller til den højeste dosis af studiemedicinen blev nået. GOAL viste, at der var flere patienter i behandling med salmeterol/FP, der opnåede astmakontrol, end i gruppen, der kun fik inhalationssteroid, og med en mindre dosis inhalationssteroid.

*Velkontrolleret\** astma blev opnået hurtigere med salmeterol/FP end med inhalations­steroid alene. Der gik 16 dage med behandling med salmeterol/FP, før 50 % af patienterne opnåede *velkontrolleret* astma sammenlignet med 37 dage for den gruppe, der fik inhalationssteroid alene. I en undergruppe bestående af patienter, der ikke før havde fået steroider, gik der 16 dage, før patienterne var *velkontrollerede* ved behandling med salmeterol/FP, hvorimod der gik 23 dage med inhalationssteroid alene.

Overordnede resultater af studiet:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Procentvis andel af patienter, som i løbet af 12 måneder opnåede velkontrolleret\* astma eller hvor total kontrol\*\* blev opnået** | | | | |
| **Behandling før studiet** | **Salmeterol/FP** | | **FP** | |
| **Velkontrolleret** | **Total kontrol** | **Velkontrolleret** | **Total kontrol** |
| **Ingen inhalationssteroid** (kun behovsmedicin(SABA)) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| **Lav dosis inhalationssteroid** (< 500 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| **Moderat dosis inhalationssteroid** (> 500-1.000 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| **Poolede resultater af de tre behandlingsniveauer** | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

\*Velkontrolleret astma blev defineret som: ≤ 2 dage med en symptomscore større end 1 (symptomscore 1 er defineret som ’symptomer i en kort periode i løbet af dagen’); behov for korttidsvirkende ß2-agonister (behovsmedicin(SABA)) på ≤ 2 dage og ≤ 4 gange/uge; > 80 % af forventet morgen-ekspiratorisk peak flow; ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

\*\* Total kontrol af astma blev defineret som: ingen symptomer, ingen brug af korttidsvirkende ß2-agonister (behovsmedicin(SABA)), > 80 % af forventet morgen-ekspiratorisk peak flow, ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

Studieresultaterne antyder, at salmeterol/FP 50/100 mikrogram 2 gange daglig kan overvejes som førstelinje vedligeholdelsesbehandling hos patienter med moderat persisterende astma, hvor der er behov for hurtig astmakontrol (se pkt. 4.2).

I et dobbeltblindet, randomiseret parallelgruppestudie med 318 patienter ≥ 18 år med persisterende astma blev produktets sikkerhed og tolerabilitet undersøgt ved administration af 2 inhalationer af salmeterol/FP 2 gange daglig (dobbelt dosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationerne i alle styrker salmeterol/FP i op til 14 dage resulterede i en let øget forekomst af bivirkninger i forbindelse med ß–agonistkomponenten (tremor; 1 patient [1 %] over for 0, palpitationer; 6 [3 %] over for 1 [<1 %], muskelkramper; 6 [3 %] over for 1 [<1 %]), og der sås en tilsvarende forekomst af bivirkninger relateret til inhalationssteroidkomponenten (f.eks. candidiasis i munden; 6 [6 %] over for 16 [8 %], hæshed; 2 [2 %] over for 4 [2 %]) i forhold til én inhalation 2 gange daglig. Den let øgede forekomst af bivirkninger fra ß–agonistkomponenten skal tages med i betragtning, hvis en fordobling af Salflumix Easyhaler dosis overvejes af lægen til voksne patienter, der i en kortere periode (op til 14 dage) har behov for supplerende inhalationssteroid.

*Kliniske studier med KOL*

TORCH var et 3-årigt studie, hvor man sammenlignede effekten af behandling med henholdsvis salmeterol/FP 50/500 mikrogram 2 gange daglig, salmeterol 50 mikrogram 2 gange daglig, FP 500 mikrogram 2 gange daglig eller placebo på dødsfald uanset årsag hos patienter med KOL. Man randomiserede KOL-patienter med baseline (præ-bronkodilatator) FEV1 < 60 % af forventet til dobbeltblindet medicinering. I studiet havde patienterne adgang til sædvanlig behandling af deres KOL-sygdom undtagen andre inhalationssteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og langtidsbehandling med systemiske kortikosteroider. Man undersøgte overlevelse efter tre år for alle patienterne, uanset om de stadig fik studiemedicin eller var gået ud af studiet. Det primære endepunkt var reduktion i antal dødsfald uanset årsag efter tre års behandling med salmeterol/FP over for placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N = 1.524** | **Salmeterol 50**  **N = 1.521** | **FP 500**  **N = 1.534** | **Salmeterol/FP 50/500**  **N = 1.533** |
| Dødsfald uanset årsag (all cause mortality) over 3 år | | | | |
| Antal dødsfald (%) | 231  (15,2 %) | 205  (13,5 %) | 246  (16,0 %) | 193  (12,6 %) |
| Hazard ratio *versus* placebo (CI) p-værdi | N/A | 0,879  (0,73; 1,06)  0,180 | 1,060  (0,89; 1,27)  0,525 | 0,825  (0,68; 1,00)  0,0521 |
| Risiko ved Salmeterol/FP 50/500 *versus* de enkelte komponenters (CI) p-værdi | N/A | 0,932  (0,77; 1,13)  0,481 | 0,774  (0,64; 0,93)  0,007 | N/A |
| 1. Ikke signifikant p-værdi efter justering for 2 interimanalyser af den primære effektsammenligning i en log-rank analyse, hvor patienterne blev stratificeret ud fra deres rygerstatus.  FP: Fluticasonpropionat | | | | |

Der var en tendens til større overlevelse hos de patienter, der blev behandlet med salmeterol/FP i tre år, end hos patienterne på placebo, men resultatet var ikke statistisk signifikant (p ≤ 0,05).

Andelen af patienter, der inden tre år døde af KOL-relaterede årsager, var 6,0 % i placebogruppen, 6,1 % i salmeterolgruppen, 6,9 % hos de patienter, der fik FP, og 4,7 % hos de patienter, der fik salmeterol/FP.

Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år blev signifikant reduceret hos de patienter, der fik salmeterol/FP, sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitligt 0,85 i salmeterol/FP-gruppen over for 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette svarer til en nedsat hyppighed i antal moderate til svære eksacerbationer på 25 % (95 % CI: 19-31 %; p < 0,001) i sammenligning med placebo, 12 % over for salmeterol (95 % CI: 5-19 %, p = 0,002) og 9 % sammenlignet med FP (95 % CI: 1-16 %, p = 0,024). Hyppigheden af eksacerbationer blev signifikant reduceret med salmeterol og FP i sammenligning med placebo: henholdsvis med 15 % (95 % CI: 7-22 %; p < 0,001) og 18 % (95 % CI: 11-24 %; p < 0,001).

Helbredsrelateret livskvalitet blev forbedret i alle behandlingsregimer over for placebo målt ved *St. George’s Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Den gennemsnitlige forbedring ved behandling i tre år med salmeterol/FP var i sammenligning med placebo -3,1 enheder (95 % CI: -4,1 til -2,1; p < 0,001), i sammenligning med salmeterol -2,2 enheder (p < 0,001) og i sammenligning med FP -1,2 enheder (p = 0,017). En reduktion på -4 enheder betragtes som klinisk relevant.

Estimeret sandsynlighed for i løbet af 3 år at få pneumoni indberettet som bivirkning var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol/FP (Hazard Ratio ved salmeterol/FP i forhold til placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33-2,01, p < 0,001). Der var ingen stigning i pneumonirelaterede dødsfald; antal dødsfald hvor pneumoni blev anset for at være den primære årsag hos patienter, der fik behandling i studiet, var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for salmeterol/FP. Der var ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefrakturer (5,1 % ved placebo, 5,1 % ved salmeterol, 5,4 % ved FP og 6,3 % ved salmeterol/FP; Hazard Ratio ved salmeterol/FP *versus* placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87-1,72; p = 0,248).

Placebokontrollerede kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist, at fast behandling med salmeterol/FP 50/500 mikrogram forbedrer lungefunktionen og reducerer åndenød og brugen af behovsmedicin.

I de randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, replikerede studier SCO40043 og SCO100250 blev effekten af salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gange daglig (en dosis, der ikke er godkendt til KOL-behandling i EU) sammenlignet med salmeterol 50 mikrogram 2 gange daglig. Sammenligningskriterierne var det årlige antal af moderate til svære eksacerbationer hos patienter med KOL med FEV1 mindre end 50 % af forventet og med tidligere eksacerbationer. Moderate til svære eksacerbationer blev defineret som forværring af symptomer, der krævede oral behandling med kortikosteroider og/eller antibiotika eller indlæggelse.

Studierne havde en 4-ugers *run-in*-periode. I denne periode fik alle patienter open-label salmeterol/FP 50/250 for at standardisere KOL-behandlingen samt stabilisere sygdommen forud for randomisering til blindet studiemedicin i 52 uger. Patienterne blev randomiseret 1:1 til salmeterol/FP 50/250 (total ITT n = 776) eller salmeterol (total ITT n = 778). Før *run-in*-perioden blev patienternes behandling med anden KOL-medicin, undtagen korttidsvirkende bronkodilatator, seponeret. Brug af langtidsvirkende inhalationsprodukter (ß2-agonister og antikolinergika), ipratropium/salbutamol-kombinationsprodukter, orale ß2-agonister samt theophyllin var ikke tilladt under behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tilladt til akut behandling af KOL-eksacerbationer efter specifikke guidelines. Patienterne anvendte salbutamol efter behov under hele studiet.

Resultaterne fra begge studier viste, at behandling med salmeterol/FP 50/250 resulterede i et signifikant lavere årligt antal moderate til svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med salmeterol (SCO40043: henholdsvis 1,06 og 1,53 pr. patient/år, rate ratio på 0,70; 95 % CI: 0,58-0,83; p < 0,001; SCO100250: henholdsvis 1,10 og 1,59 pr. patient/år, rate ratio på 0,70; 95 % CI: 0,58-0,83; p < 0,001). De sekundære effektmål (tid til første moderate til svære eksacerbation, det årlige antal eksacerbationer, der kræver oral kortikosteroid behandling og FEV1 om morgenen før behandling) var signifikant bedre ved behandling med salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gange daglig sammenlignet med salmeterol. Bivirkningsprofilen var ens i de to behandlingsgrupper med undtagelse af en højere forekomst af pneunomi og kendte lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) i gruppen behandlet med salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gange daglig sammenlignet med salmeterol-gruppen. Pneunomi-relaterede bivirkninger blev rapporteret hos 55 patienter (7 %) i gruppen behandlet med salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gange daglig og hos 25 patienter (3 %) i salmeterol-gruppen. Den forøgede forekomst af pneunomi ved behandling med salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gange daglig ser ud til at være af samme størrelse som den rapporterede forekomst efter behandling med salmeterol/FP 50/500 mikrogram 2 gange daglig i TORCH.

**Astma**

**The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)**

Salmeterol multi-center astma forskningsforsøg (SMART) var et amerikansk 28-ugers studie, der evaluerede sikkerheden af salmeterol sammenlignet med placebo i tillæg til almindelig astmabehandling hos voksne og unge patienter. Selvom der ikke fandtes nogen signifikante forskelle i det primære endepunkt, som var det samlede antal luftvejsrelaterede dødsfald og luftvejsrelaterede livstruende hændelser, viste studiet en signifikant stigning i antallet af astmarelaterede dødsfald hos patienter, der fik salmeterol (13 dødsfald ud af 13.176 patienter behandlet med salmeterol vs. 3 dødsfald ud af 13.179 patienter behandlet med placebo). Studiet var ikke designet til at evaluere effekten af samtidig brug af inhalerede kortikosteroider, og kun 47% af patienterne rapporterede brug af disse ved baseline.

Sikkerhed og effekt af salmeterol-FP versus FP alene til astma

To multi-center 26-ugers studier blev udført med det formål at sammenligne sikkerhed og effekt af salmeterol-FP vs. FP alene, ét med voksne og unge patienter (AUSTRI-forsøget), og ét med pædiatriske patienter mellem 4 og 11 år (VESTRI-forsøget). For begge studier gjaldt det, at inkluderede patienter havde moderat til svær vedvarende astma med astma-relaterede indlæggelser eller exacerbationer af astma i anamnesen i løbet af det seneste år. Det primære formål for hvert studie var at bestemme hvorvidt tilføjelse af LABA til ICS-terapi (salmeterol-FP) var non-inferiør til ICS (FP) alene med hensyn til alvorlige astmarelaterede hændelser (astmarelaterede indlæggelser, endotrakeal intubation og dødsfald). Et sekundært effektmål af disse studier var at evaluere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var bedre end ICS terapi alene (FP) med hensyn til alvorlig exacerbation af astma (defineret som exacerbation af astma, der krævede brug af systemiske kortikosteroider i mindst 3 dage eller hospitalsindlæggelse eller besøg på akutklinik på grund af astma, der krævede brug af systemiske kortikosteroider).

Henholdsvis 11.679 og 6.208 patienter blev randomiseret og modtog behandling i AUSTRI og VESTRI forsøgene. Med hensyn til det primære sikkerhedsendepunkt blev non-inferioritet opnået i begge studier (se tabel nedenfor).

Alvorlige Astmarelaterede Hændelser i 26-ugers forsøgene AUSTRI og VESTRI

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | | VESTRI | |
| Salmeterol-FP  (n = 5.834) | FP Alene  (n = 5.845) | Salmeterol-FP  (n = 3.107) | FP Alene  (n = 3.101) |
| Sammensat endepunkt  (Astmarelateret indlæggelse, endotrakeal intubering eller dødsfald) | 34 (0,6%) | 33 (0,6%) | 27 (0,9%) | 21 (0,7%) |
| Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI) | 1,029  (0,638-1,662)a |  | 1,285  (0,726-2,272)b |  |
| Dødsfald | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astma-relateret indlæggelse | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotrakeal intubering | 0 | 2 | 0 | 0 |

a Hvis det resulterende øvre 95% CI-estimat for den relative risiko var mindre end 2,0 blev non-inferioritet konkluderet.

b Hvis det resulterende øvre 95% CI-estimat for den relative risiko var mindre end 2,675 blev non-inferioritet konkluderet.

For det sekundære effektendepunkt, blev en reduktion i tiden til første exacerbation af astma set i begge forsøg for salmeterol-FP sammenlignet med FP, dog blev der kun opnået statistisk signifikans i AUSTRI-studiet:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | | VESTRI | |
| Salmeterol-FP  (n = 5.834) | FP Alene  (n = 5.845) | Salmeterol-FP  (n = 3.107) | FP Alene  (n = 3,101) |
| Antal patienter med exacerbation af astma | 480 (8%) | 597 (10%) | 265 (9%) | 309 (10%) |
| Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI) | 0,787  (0,698; 0,888) | | 0,859  (0,729; 1,012) | |

Pædiatrisk population

Salfumix Easyhaler anbefales ikke til brug hos børn under 12 år. Sikkerheden og effekten af Salfumix Easyhaler er ikke klarlagt i denne unge population.

*Lægemidler indeholdende fluticasonpropionat til astma under graviditet*

Et retrospektivt epidemiologisk observations-kohortestudie, der anvendte elektroniske journaler fra Storbritannien, blev udført for at evaluere risikoen for MCM efter eksponering for inhaleret FP alene og salmeterol-FP sammenlignet med ICS uden FP i det første trimester. Intet placebosammenligningspræparat blev anvendt i dette studie.

Inden for astmakohorten af 5.362 graviditeter eksponeret for ICS i første trimester, blev 131 diagnosticerede MCM identificeret; 1.612 (30%) blev eksponeret for FP eller salmeterol-FP, hvoraf 42 diagnosticerede MCM blev identificeret. Justerede odds ratioer for MCM diagnosticeret inden for 1 år var 1,1 (95% CI 0,5-2,3) for FP vs. non-FP eksponerede kvinder med moderat astma og 1,2 (95% CI 0,7-2,0) for kvinder med betydelig til svær astma. Ingen forskel i risikoen for MCM blev identificeret efter eksponering for FP alene vs. salmeterol-FP i første trimester. Absolutte risici for MCM på tværs af astmasværhedsgrad lå mellem 2,0 og 2,9 pr. 100 FP-eksponerede graviditeter, som er sammenligneligt med et studie af 15.840 graviditeter, som ikke blev eksponeret for astmabehandling, i forskningsdatabasen General Practice Research Database (2,8 MCM tilfælde pr. 100 graviditeter).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetisk kan hvert stof betragtes for sig.

*Salmeterol*

Da salmeterol virker lokalt i lungerne, er plasmakoncentrationer ikke en indikator for terapeutisk effekt. Derudover er der kun begrænsede oplysninger om salmeterols farmakokinetik, da det er teknisk vanskeligt at måle stoffet i plasma på grund af de lave plasmakoncentrationer (ca. 200 pikogram/ml eller mindre) ved inhalation i terapeutiske doser.

*Fluticasonpropionat:*

Efter inhalation af en enkeltdosis fluticasonpropionat er den absolutte biotilgængelighed hos raske personer ca. 5 til 11 % af den nominelle dosis, afhængig af inhalatoren. Astmapatienter og KOL-patienter er i mindre grad udsat for systemisk påvirkning efter inhalation af fluticasonpropionat.

Systemisk absorption sker hovedsageligt via lungerne og er hurtig i starten og derefter langsommere. Resten af den inhalerede dosis bliver formentlig slugt, men bidrager minimalt til den systemiske påvirkning på grund af lav vandopløselighed og præsystemisk metabolisme, så den orale biotilgængelighed er under 1 %. Forøgelsen af den systemiske påvirkning er ligefrem proportional med størrelsen af dosis.

Udskillelsen af fluticason er karakteriseret ved høj plasmaclearance (1.150 ml/minut), stort fordelingsvolumen ved steady-state (ca. 300 l) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer.

Plasmaproteinbinding er 91 %.

Fluticasonpropionat fjernes hurtigt fra den systemiske cirkulation via nedbrydning til et inaktivt carboxylsyrederivat ved hjælp af cytochrom P450 enzymet CYP3A4. Andre, uidentificerbare metabolitter ses også i fæces.

Udskillelsen af fluticasonpropionat gennem nyrerne er ubetydelig. Mindre end 5 % udskilles i urinen primært i form af metabolitter. Hovedparten udskilles i fæces som metabolitter og uomdannet.

Pædiatrisk population

Salfumix Easyhaler anbefales ikke til brug i børn under 12 år. Sikkerheden og effekten af Salfumix Easyhaler er ikke klarlagt i denne unge population.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De eneste sikkerhedsmæssige overvejelser, som dyrestudier giver anledning til, er en forøget farmakologisk virkning af salmeterol og fluticasonpropionat, givet separat.

I dyrereproduktionsstudier er der set misdannelser (hareskår, knogledeformiteter) efter administration af glukokortikoider. Men disse dyreeksperimentelle resultater synes ikke at være relevante for mennesker ved den anbefalede dosering. Dyrestudier med salmeterol har vist fosterskader – dog kun ved meget høje doser. Efter samtidig administration af begge stoffer er set øget frekvens af omlagt navlearterie og ufuldstændig forbening af nakkebenet hos rotter ved doser, der typisk sættes i forbindelse med glukokortikoid-inducerede abnormiteter. Hverken salmeterolxinafoat eller fluticasonpropionat har udvist potentiale for genetisk toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (indeholder mælkeproteiner)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Som pakket til salg: 2 år.

Efter åbning af foliepose: 1 måned (for 50/250 styrken), 2 måneder (for 50/500 styrken) Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter åbning. Beskyttes mod fugt.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Multidosepulverinhalatoren består af syv plastdele og en rustfrit stålfjeder. Inhalatorens plastmaterialer er: polybutylenterephthalat, lavdensitetspolyethylen, polycarbonat, styrenbutadien, polypropylen. Inhalatoren er forseglet i en foliepose og pakket med eller uden beskyttelseshylster (polypropylen og termoplastisk elastomer) i en papkasse.

Pakningsstørrelser:

1, 2 eller 3 inhalatorer indeholder 60 doser, med eller uden beskyttelseshylster.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50/250 mikrogram/dosis: 59399

50/500 mikrogram/dosis: 59400

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. april 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-16. april 2019