

 14. december 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salmeterol/Fluticasone "Neutec",**

**afdelt inhalationspulver 50+500 mikrog/dosis**

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

31147

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Salmeterol/Fluticasone "Neutec"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enkelt inhalation leverer en afgivet dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 43 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 432 mikrogram fluticasonpropionat. Dette svarer til en afmålt dosis på 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder ca. 13 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Afdelt inhalationspulver

Formstøbt inhalator i plastik indeholdende foliestrimmel med 60 regelmæssigt placerede blistere.

Hver blister indeholder en afdelt dosis hvidt til offwhite inhalationspulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Astma

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" er indiceret hos voksne og unge i alderen 12 år og derover til behandling af astma, hvor behandling med et kombinationsprodukt (langtidsvirkende β2‑agonist og inhalationssteroid) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalerede kortikosteroider og korttidsvirkende β2‑agonist efter behov

eller

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

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" er indiceret til symptomatisk behandling af KOL-patienter med FEV1 < 60 % af forventet normalværdi (præbronkodilatator) og gentagne eksacerbationer i anamnesen, og som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behandling med bronkodilatator.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

For at opnå fuld effekt af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" inhalationspulver skal den bruges hver dag - også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnligt af en læge, så dosis forbliver optimal, og denne bør kun ændres af lægen. **Dosis skal titreres til laveste effektive dosis. Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med Salmeterol/Fluticasone "Neutec" i 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 Salmeterol/Fluticasone "Neutec" en gang daglig, hvis den ordinerende læge skønner det relevant. I så fald anbefales det, at patienter med natlige symptomer tager Salmeterol/Fluticasone "Neutec" om aftenen, og patienter med symptomer om dagen tager Salmeterol/Fluticasone "Neutec" om morgenen.

Patienterne skal have Salmeterol/Fluticasone "Neutec" i den styrke fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres astma. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for de anbefalede, bør der ordineres β2‑agonister og/eller kortikosteroider.

**Anbefalede doser**

Astma

*Voksne og unge fra 12 år*

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

Det kan overvejes at forsøge kortvarigt med Salmeterol/Fluticasone "Neutec" som første vedligeholdelsesbehandling hos voksne og unge med moderat, persisterende astma (defineret som patienter med daglige symptomer, daglig brug af behovsmedicin og moderat til svært begrænset peakflow), hvor der er brug for hurtigt indsættende astmakontrol. Her er den anbefalede startdosis 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig. 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.

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" er ikke beregnet til førstevalg til behandling af mild astma. Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 50 mikrogram/100 mikrogram er uegnet til voksne og børn med svær astma. Det anbefales at finde den mest hensigtsmæssige dosis inhalationssteroid, før der anvendes en fast kombination hos patienter med svær astma.

*Pædiatrisk population*

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" anbefales ikke til anvendelse hos børn under 12 år. Sikkerheden og virkningen ved Salmeterol/Fluticasone "Neutec" hos børn og unge under 12 år er ikke klarlagt.

KOL

*Voksne*

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

*Særlige patientpopulationer*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter eller hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der foreligger ingen data for anvendelse af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" hos patienter med nedsat leverfunktion.

**Administration**

Til inhalation.

*Brug af Salmeterol/Fluticasone “Neutec”*

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" skal anvendes korrekt for at opnå en effektiv behandling. Patienterne skal opfordres til at læse indlægssedlen grundigt og følge instruktionerne i den. Patienterne skal oplæres af den ordinerende læge i brugen af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" , især hvis det er første gang, de anvender denne inhalator. Det skal derigennem sikres, at de forstår, hvordan inhalatoren anvendes korrekt.

Brugen af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" følger disse tre enkle trin:

1. Inhalatoren åbnes ved at trykke den røde sikkerhedslås ned, og den gøres klar ved at skubbe den lilla (for 50/500 mikrogram-styrken) hætte over mundstykket væk, indtil der høres et klik.
2. Først skal patienten puste ud. Mundstykket placeres derefter i munden, og læberne lukkes omkring det. Dosis kan derefter inhaleres gennem inhalatoren ved at trække vejret regelmæssigt og dybt. Inhalatoren fjernes derefter fra munden, og patienten skal holde vejret i ca. 10 sekunder eller så lang tid, som det er behageligt.
3. Patienten skal derefter have besked på at trække vejret forsigtigt og lukke inhalatorhætten, indtil der høres et klik.

Patienterne skal også have besked på at skylle deres mund bagefter med vand og spytte det ud og/eller børste tænder.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forværring af sygdommen.

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 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.

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 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 Salmeterol/Fluticasone "Neutec". Patienter bør rådes til at fortsætte behandlingen, men at søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kommer under kontrol eller bliver værre efter initiering af Salmeterol/Fluticasone "Neutec".

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 af højere steroiddosis.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan dosis af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" eventuelt gradvist reduceres. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig. Den laveste effektive dosis 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 Salmeterol/Fluticasone "Neutec".

Behandlingsophør

Behandling med Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 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.

Forsigtighed ved særlige sygdomme

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

Kardiovaskulære virkninger

I sjældne tilfælde kan Salmeterol/Fluticasone "Neutec" forårsage hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimren og mild, forbigående reduktion i serumkalium ved høje terapeutiske doser. Salmeterol/Fluticasone "Neutec" skal gives med forsigtighed til patienter med alvorlige hjerte-kar-sygdomme eller hjertearytmier samt hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokaliæmi eller patienter, der er disponeret 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.

Paradoksal bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoksal bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis. Paradoksal bronkospasme responderer på en bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles.

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

Beta-adrenoceptor-agonister

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

Hjælpestoffer

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Systemiske, kortikosteroide bivirkninger

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.**

Binyrefunktion

Langtidsbehandling med høje doser inhaleret kortikosteroid kan resultere i nedsat binyrebarkfunktion og akut binyrebarkinsufficiens. I meget sjældne tilfælde er disse tilstande set ved doser af fluticasonpropionat på 500‑1.000 mikrogram. Akut binyrebarkinsufficiens kan potentielt opstå på grund af traume, operation, infektion eller for hurtig nedsættelse af dosis og kan være forbundet med uklare symptomer som f.eks. 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 elektiv operation.

Inhalationsbehandlingen med fluticasonpropionat bør minimere behovet for orale steroider. Patienter, der har været i behandling med orale steroider, kan imidlertid have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Disse patienter bør derfor behandles med særlig omhu, 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 og ved elektive procedurer, der kan medføre stress, og passende kortikosteroidbehandling bør overvejes, eventuelt med bistand fra en specialist.

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.

Interaktion med andre lægemidler

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).

Samtidig anvendelse af systemisk ketoconazol øger signifikant den systemiske eksponering for 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, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topisk kortikosteroid kan der forekomme synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topiske kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" anbefales ikke hos børn under 12 år (se pkt. 4.2).

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**.

**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 til at anvende dem. 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 firstpass-metabolisme og høj systemisk clearance via cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner 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 øgede den lidt mindre potente CYP3A-hæmmer, ketoconazol, plasmakoncentration af fluticasonpropionat med 150 % efter en enkelt inhalation, og i forhold til fluticasonpropionat givet alene sås en større reduktion af plasmakortisol. Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hæmmere, f.eks. itraconazol og cobicistat-holdige produkter, og moderate CYP3A-hæmmere, f.eks. erythromycin, forventes også at øge den systemiske eksponering for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig administration bør undgås, medmindre fordelene overstiger den potentielt øgede risiko for systemiske kortikosteroide bivirkninger, og patienten bør i givet fald monitoreres for systemiske kortikosteroide 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).

Der sås ikke klinisk signifikant påvirkning af blodtryk, hjertefrekvens, blodglucose og serumkalium. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols halveringstid og øgede heller ikke akkumulationen 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 eksponering for 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**

Fertilitet

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

Graviditet

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

Administration af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 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 eller 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 Salmeterol/Fluticasone "Neutec" seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

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

Ikke mærkning.

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Da Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 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 står anført efter systemorganklasse og hyppighed.Følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppighed: 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppighederne stammer fra data fra kliniske studier. Der er ikke taget hensyn til forekomst ved placebo.

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Candidiasis i mund og svælg | Almindelig |
| Pneumoni (hos KOL-patienter) | Almindelig1, 3, 5 |
| Bronkitis | Almindelig1, 3 |
| Øsofageal candidiasis | Sjælden |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer: |  |
| Hududslæt | Ikke almindelig |
| Angioødem (primært i ansigt og svælg) | Sjælden |
| Luftvejssymptomer (dyspnø) | Ikke almindelig |
| Luftvejssymptomer (bronkospasme) | Sjælden |
| Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock | Sjælden |
| Det endokrine system | Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed | Sjælden4 |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi | Almindelig3 |
| Hyperglykæmi | Ikke almindelig4 |
| Psykiske forstyrrelser | Angst | Ikke almindelig |
| Søvnforstyrrelser | Ikke almindelig |
| Ændret adfærd, herunder psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (især hos børn) | Sjælden |
| Depression, aggression (specielt hos børn) | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hovedpine | Meget almindelig1 |
| Tremor | Ikke almindelig |
| Øjne | Katarakt | Ikke almindelig |
| Glaukom | Sjælden4 |
| Sløret syn | Ikke kendt4 |
| Hjerte | Palpitationer | Ikke almindelig |
| Takykardi | Ikke almindelig |
| Hjertearytmier, herunder supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler | Sjælden |
| Atrieflimren | Ikke almindelig |
| Angina pectoris | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Nasopharyngitis | Meget almindelig2, 3 |
| Svælgirritation | Almindelig |
| Hæshed/dysfoni | Almindelig |
| Sinuitis | Almindelig1, 3 |
| Paradoksal bronkospasme | Sjælden4 |
| Hud og subkutane væv | Kontusioner | Almindelig1, 3 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelkramper | Almindelig |
| Traumatisk fraktur | Almindelig1,3 |
| Artralgi | Almindelig |
| Myalgi | Almindelig |

1. Indberettet som almindelig bivirkning ved placebo

2. Indberettet som meget almindelig bivirkning 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 paradoksal bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis. Paradoksal bronkospasme responderer på en bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles.

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" 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 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 topisk behandling mod svamp samtidig med fortsat anvendelse af Salmeterol/Fluticasone "Neutec".

Pædiatrisk population

Eventuelle systemiske bivirkninger omfatter 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen oplysninger om overdosering med Salmeterol/Fluticasone "Neutec" i de kliniske studier, men med de to aktive stoffer givet hver for sig er der set følgende:

Salmeterol

Ved overdosering af salmeterol ses svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis Salmeterol/Fluticasone "Neutec" skal seponeres på grund af overdosering af β-agonist-komponenten, skal fortsat steroidbehandling overvejes. Ligeledes kan der opstå hypokaliæmi, og niveauet af serumkalium skal derfor monitoreres. Kaliumtilskud skal overvejes.

Fluticasonpropionat

*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 vedrørende risiko for binyrebarksuppression.

Ved såvel akut som kronisk overdosering af fluticasonpropionat skal behandling med Salmeterol/Fluticasone "Neutec" fortsættes i laveste effektive dosis.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 06. Adrenergica kombineret med kortikosteroider/andre midler, ex. anticholinergica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" indeholder både salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer. Virkningsmekanismen for hvert af de aktive stoffer er beskrevet nedenfor:

*Salmeterol*

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β2‑adrenoceptor-agonist med en lang sidekæde, som binder til receptorens exo-site.

Salmeterol giver en længerevarende bronkodilatation end konventionelle korttidsvirkende β2‑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

De nedenfor beskrevne studier (GOAL, TORCH og SMART) blev gennemført med den samme fastdosis-kombination af salmeterolxinafoat og fluticasonpropionat (dog med et tidligere godkendt produkt); de beskrevne studier blev ikke gennemført med Salmeterol/Fluticasone "Neutec".

*Salmeterol/fluticasonpropionat – kliniske astmastudier*

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 og inhalationssteroid alene (fluticasonpropionat) for at finde ud af, om målene for astmabehandling var opnåelige. 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/fluticasonpropionat, der opnåede astmakontrol, end i gruppen, der kun fik inhalationssteroid, og med en mindre dosis inhalationssteroid.

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

Overordnede resultater af studiet

|  |
| --- |
| **Procentvis andel af patienter, som i løbet af 12 måneder opnåede *velkontrolleret*\* astma eller *total kontrol*\*\* af astma** |
| **Behandling før studiet** | **Salmeterol/fluticasonpropionat** | **Fluticasonpropionat** |
| **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 for 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 β2-agonister (behovsmedicin (SABA)) på ≤ 2 dage og ≤ 4 gange/uge; > 80 % af forventet ekspiratorisk morgen-peakflow; 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 β2-agonister (behovsmedicin (SABA)), > 80 % af forventet ekspiratorisk morgen-peakflow, ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

Studieresultaterne antyder, at salmeterol/fluticasonpropionat 50/100 mikrogram 2 gange daglig kan overvejes som første 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/fluticasonpropionat 2 gange daglig (dobbeltdosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationerne i alle styrker salmeterol/fluticasonpropionat i op til 14 dage resulterede i en let øget forekomst af β–agonist-relaterede bivirkninger (tremor: 1 patient [1 %] vs. 0, palpitationer: 6 [3 %] vs. 1 [<1 %], muskelkramper: 6 [3 %] vs. 1 [<1 %]) og en tilsvarende forekomst af inhalationssteroid-relaterede bivirkninger (f.eks. candidiasis i munden: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], hæshed: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) sammenholdt med en inhalation 2 gange daglig. Den let øgede forekomst af β–agonist-relaterede bivirkninger skal tages med i betragtning, hvis lægen overvejer en fordobling af salmeterol/fluticasonpropionat-dosis til voksne patienter, der i en kortere periode (op til 14 dage) har behov for supplerende inhalationssteroid.

*Kliniske studier med salmeterol/fluticasonpropionat til KOL*

TORCH er et 3-årigt studie, hvor man sammenlignede effekten af behandling med henholdsvis salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver 50/500 mikrogram 2 gange daglig, salmeterol inhalationspulver 50 mikrogram 2 gange daglig, fluticasonpropionat (FP) inhalationspulver 500 mikrogram 2 gange daglig og placebo på dødelighed uanset årsag hos patienter med KOL. Man randomiserede KOL-patienter med en baseline-værdi (præbronkodilatator) for FEV1 < 60 % af forventet normalværdi 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 overlevelsesstatus efter tre år for alle patienterne, uanset om de stadig fik studiemedicin eller ej. Det primære endepunkt var reduktion i dødelighed uanset årsag efter tre års behandling med salmeterol/fluticasonpropionat sammenholdt med placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo****N = 1.524** | **Salmeterol 50****N = 1.521** | **FP 500****N = 1.534** | **Salmeterol/fluti­casonpropionat 50/500****N = 1.533** |
| Dødelighed uanset årsag efter 3 år |
| Antal dødsfald(%) | 231(15,2 %) | 205(13,5 %) | 246(16,0 %) | 193(12,6 %) |
| Hazard ratio *versus* placebo (KI)\*– p-værdi | Ikke relevant | 0,879 (0,73-1,06)0,180 | 1,060(0,89-1,27)0,525 | 0,825(0,68-1,00)0,0521 |
| Hazard Ratio for salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 *versus* de enkelte komponenter (KI)\* – p-værdi | Ikke relevant | 0,932 (0,77-1,13)0,481 | 0,774(0,64-0,93)0,007 | Ikke relevant |

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

\* Konfidensinterval

Der var en tendens til større overlevelse hos de patienter, der blev behandlet med salmeterol/fluticasonpropionat i tre år sammenholdt med 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/fluticasonpropionat.

Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år blev signifikant reduceret hos de patienter, der fik salmeterol/fluticasonpropionat, sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitligt 0,85 i salmeterol/fluticasonpropionatgruppen 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 %-KI: 19-31 %; p < 0,001) sammenlignet med placebo, 12 % sammenlignet med salmeterol (95 %-KI: 5-19 %, p = 0,002) og 9 % sammenlignet med FP (95 %-KI: 1-16 %, p = 0,024). Hyppigheden af eksacerbationer blev signifikant reduceret med salmeterol og FP i sammenligning med placebo: henholdsvis med 15 % (95 %-KI: 7-2 %; p < 0,001) og 18 % (95 %-KI: 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/fluticasonpropionat var i sammenligning med placebo -3,1 enheder (95 %-KI: -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/fluticasonpropionat (Hazard Ratio ved salmeterol/fluticasonpropionat i forhold til placebo: 1,64, 95 %-KI: 1,33-2,01, p < 0,001). Der sås 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/fluticasonpropionat. Der sås ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefrakturer (5,1 % ved placebo, 5,1 % ved salmeterol, 5,4 % ved FP og 6,3 % ved salmeterol/fluticasonpropionat; Hazard Ratio ved salmeterol/fluticasonpropionat *versus* placebo: 1,22, 95 %-KI: 0,87-1,72; p = 0,248).

Placebokontrollerede kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist, at fast behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 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/fluticasonpropionat 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 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 (β2-agonister og antikolinergika), ipratropium/salbutamol-kombinationsprodukter, orale β2-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/fluticasonpropionat 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 %-KI: 0,58‑0,83; p < 0,001; SCO100250: henholdsvis 1,10 og 1,59 pr. patient/år, rate ratio på 0,70; 95 %-KI: 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/fluticasonpropionat 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/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gange daglig sammenlignet med salmeterol-gruppen. Pneunomi-relaterede bivirkninger blev rapporteret hos 55 patienter (7 %) i gruppen behandlet med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gange daglig og hos 25 patienter (3 %) i salmeterol-gruppen. Den forøgede forekomst af pneunomi ved behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gange daglig ser ud til at være af samme størrelse som den rapporterede forekomst efter behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 mikrogram 2 gange daglig i TORCH.

Astma

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

SMART-studiet er et amerikansk 28-ugers studie, hvor sikkerheden af salmeterol sammenlignet med placebo lagt til en almindelig behandling blev undersøgt hos voksne og unge. Der blev ikke påvist nogen signifikant forskel i det primære endepunkt vedrørende det kombinerede antal luftvejsrelaterede dødsfald og luftvejsrelaterede livstruende bivirkninger, men der blev vist en signifikant stigning i astma-relaterede dødsfald hos patienter, der fik salmeterol (13 dødsfald ud af 13.176 patienter behandlet med salmeterol, sammenholdt med 3 dødsfald ud af 13.179 patienter på placebo). Studiet var ikke designet til at vurdere indvirkningen af samtidig brug af inhalerede kortikosteroider, og kun 47 % af forsøgspersonerne berettede om brug af ICS ved baseline.

*Sikkerhed og virkning af salmeterol-FP versus FP alene ved astma*

To multicenter-studier på 26 uger blev udført for at sammenligne sikkerhed og effekt ved salmeterol-FP versus FP alene, det ene med voksne og unge forsøgspersoner (AUSTRI-studiet) og det andet med pædiatriske forsøgspersoner 4‑11 år (VESTRI-studiet). I begge studier havde forsøgspersonerne moderat til svær vedvarende astma med tidligere astmarelaterede indlæggelser eller astma-eksacerbation i det foregående år. Det primære formål for hvert studie var at fastslå, hvorvidt tilføjelsen af LABA til ICS (salmeterol-FP) var non-inferiør i forhold til ICS (FP) alene med hensyn til risikoen for alvorlige astmarelaterede hændelser (astmarelaterede indlæggelser, endotracheal intubation og dødsfald). Et af de sekundære formål for disse studier var at vurdere, hvorvidt ICS/LABA (salmeterol-FP) var superiørt i forhold til ICS alene (FP) med hensyn til alvorlig astma-eksacerbation (defineret som forværring af astma, der kræver brug af systemiske kortikosteroider i mindst 3 dage eller hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg på grund af astma, som krævede systemiske kortikosteroider).

Henholdsvis 11.679 og 6.208 forsøgspersoner blev randomiseret og modtog behandling i AUSTRI og VESTRI. Hvad angår det primære sikkerhedsrelaterede endepunkt, blev non-inferioritet opnået i begge studier (se tabel nedenfor).

Alvorlige astmarelaterede hændelser i 26-ugers studierne 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) |
| Sammensatte endepunkter(astmarelaterede indlæggelser, endotracheal intubation eller dødsfald) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) | 27 (0,9 %) | 21 (0,7 %) |
| Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95 %-KI) | 1,029(0,638-1,662)a |  | 1,285(0,726-2,272)b |  |
| Dødsfald | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astmarelaterede indlæggelser | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotracheal intubation | 0 | 2 | 0 | 0 |

a Hvis det resulterende øvre 95 %-KI for den relative risiko blev estimeret til mindre end 2,0, blev non-inferioritet konkluderet.

b Hvis det resulterende øvre 95 %-KI for den relative risiko blev estimeret til mindre end 2,675, blev non-inferioritet konkluderet.

Hvad angår det sekundære effektmål, blev der i begge studier set reduktion i tiden indtil første astma-eksacerbation for salmeterol-FP sammenholdt med FP; dog var det kun AUSTRI, der viste statistisk signifikans:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterol-FP(n = 5,834) | FP alene(n = 5,845) | Salmeterol-FP(n = 3,107) | FP alene(n = 3,101) |
| Antal forsøgspersoner med astma-eksacerbation | 480 (8 %) | 597 (10 %) | 265 (9 %) | 309 (10 %) |
| Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95 %-KI) | 0,787(0,698; 0,888) | 0,859(0,729; 1,012) |

Pædiatrisk population

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" er ikke indiceret til behandling af børn under 12 år (se pkt. 4.2). De nedenfor nævnte studier, der blev gennemført med et tidligere godkendt produkt, henviser til en lavere dosis af fastdosis-kombinationsproduktet; studierne blev ikke gennemført med Salmeterol/Fluticasone "Neutec".

I studiet SAM101667, der omfattede 158 børn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma, var kombination af salmeterol/fluticasonpropionat lige så effektivt som at fordoble dosis af fluticasonpropionat med hensyn til symptomkontrol og lungefunktion. Dette studie var ikke designet til at undersøge effekt på exacerbationer.

I et 12-ugers studie med børn i alderen 4 til 11 år [n = 257], der blev behandlet med enten salme-terol/fluticasonpropionat 50/100 eller salmeterol 50 mikrogram + fluticasonpropionat 100 mikrogram, begge administreret 2 gange daglig, oplevede begge behandlingsgrupper en stigning på 14 % i ekspiratorisk peakflow samt forbedringer i symptomscore og brug af salbutamol som behovsmedicin. Der var ingen forskelle mellem de to behandlingsgrupper og ingen forskelle i sikkerhedsparametre mellem de to behandlingsgrupper.

I et randomiseret 12-ugers parallelgruppestudie med børn mellem 4 og 11 år [n = 203], der havde vedvarende astma, og som var symptomatiske på inhalationssteroid, var sikkerhed det primære endepunkt. Børnene fik enten salmeterol/fluticasonpropionat (50/100 mikrogram) eller fluticasonpropionat (100 mikrogram) 2 gange daglig. To børn på salmeterol/fluticasonpropionat og 5 børn på fluticasonpropionat udgik på grund af forværring af astmaen. Efter 12 uger var der i begge behandlingsgrupper ingen børn, der havde unormalt lav kortisoludskillelse i døgnurinen. Der var ingen andre forskelle i sikkerhedsprofilen mellem behandlingsgrupperne.

*Fluticasonpropionat-holdige lægemidler ved astma under graviditet*

Et retrospektivt epidemiologisk kohorte-observationsstudie, hvor der blev anvendt elektroniske patientjournaler fra Storbritannien, blev gennemført for at vurdere risikoen for alvorlige medfødte misdannelser (major congenital malformations, *MCM’er*) efter første trimester-eksponering for inhaleret FP alene og salmeterol-FP i kombination i forhold til inhalerede kortikosteroider (ICS), der ikke indeholdt FP. Der blev ikke anvendt placebo-komparator i dette studie.

I kohorten med 5.362 gravide astmapatienter, der blev eksponeret for ICS i første trimester, blev der identificeret 131 diagnosticerede *MCM’er*; 1.612 (30 %) blev eksponeret for FP eller salmeterol-FP, blandt hvem der blev identificeret 42 diagnosticerede *MCM’er*. Den justerede odds ratio for *MCM’er* diagnosticeret efter 1 år var 1,1 (95 -KI: 0,5‑2,3) for FP-eksponerede versus ikke-FP ICS-eksponerede kvinder med moderat astma og 1,2 (95 %-KI: 0,7‑2,0) for kvinder med betydelig til svær astma. Der blev ikke set nogen forskel i risikoen for *MCM* efter første trimester-eksponering for FP alene sammenholdt med salmeterol-FP i kombination. Den absolutte risiko for *MCM* på tværs af astma-sværhedsgrader varierede fra 2,0 til 2,9 pr. 100 FP-eksponerede graviditeter, hvilket er sammenligneligt med resultaterne fra et studie af 15.840 graviditeter, der ikke var eksponeret for astma-behandlinger i General Practice Research Database (2,8 *MCM*-forekomster 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 det aktive stof 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, afhængigt af inhalatoren.

Hos patienter med astma eller KOL er der observeret en lavere grad af systemisk eksponering for inhaleret fluticasonpropionat.

Absorption

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.

Fordeling

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 %.

Biotransformation

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

Elimination

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 aktivt stof.

Pædiatrisk population

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" er ikke indiceret hos børn under 12 år. De nedenfor nævnte studier, der blev gennemført med et tidligere godkendt produkt, henviser til en lavere dosis af fastdosis-kombinationsproduktet; studierne blev ikke gennemført med Salmeterol/Fluticasone "Neutec".

I en farmakokinetisk populationsanalyse, der anvendte data fra 9 kontrollerede kliniske studier med forskellige inhalatorer (pulverinhalator, inhalator med afmålte doser), og som inkluderede 350 patienter med astma i alderen 4 til 77 år (174 patienter i alderen 4 til 11 år), blev der set en større systemisk eksponering for fluticasonpropionat efter behandling med salmeterol/fluticason-pulverinhalator 50/100 end ved behandling med fluticasonpropionat-pulverinhalator 100.

Geometrisk middelratio [90 %-KI] for salmeterol/fluticasonpropionat i pulverinhalator *versus* fluticasonpropionat i pulverinhalator sammenlignet for en population bestående af børn og en population bestående af unge/voksne.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Behandling****(test versus reference)** | **Population** | **AUC** | **Cmax** |
| Salmeterol/ fluticasonpropionat i pulverinhalator 50/100fluticasonpropionat i pulverinhalator 100 | Børn(4-11 år) | 1,20 [1,06-1,37] | 1,25 [1,11-1,41] |
| Salmeterol/fluticasonpropionat i pulverinhalator 50/100fluticasonpropionat i pulverinhalator 100 | Unge/voksne(≥ 12 år) | 1,52 [1,08-2,13] | 1,52 [1,08-2,16] |

Effekten af 21 dages behandling med salmeterol/fluticasonpropionat-inhalator 25/50 mikrogram (2 inhalationer 2 gange dagligt med og uden spacer) eller salmeterol/fluticason-pulverinhalator 50/100 mikrogram (én inhalation 2 gange dagligt) blev vurderet hos 31 børn i alderen 4 til 11 år med mild astma. Den systemiske eksponering for salmeterol var ens for salmeterol/fluticason-inhalator, salmeterol/fluticason-inhalator med spacer og salmeterol/fluticason-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]). Den systemiske eksponering for fluticasonpropionat var ens for salmeterol/fluticason-inhalator med spacer (107 pg time/ml [95 %-KI: 45,7-252,2]) og salmeterol/fluticason-inhalator med spacer (138 pg time/ml [95 %-KI: 69,3-273,2]), men lavere for salmeterol/fluticason-inhalator (24 pg time/ml [95 %-KI: 9,6-60,2]).

**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 nakkebenethos rotter ved doser, der typisk sættes i forbindelse med glukokortikoid-inducerede abnormiteter. Hverken salmeterolxinafoat eller fluticasonpropionat har udvist potentiale for genotoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (indeholder mælkeproteiner)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Inhalationspulveret

Inhalationspulveret er emballeret i en blister af formstøbt aluminium/OPA/PVC-folie med et afriveligt lag af PETP-film/papir/PVC.

Blisteren er anbragt i et formstøbt hvidt plastikapparat med en lilla (50/500 mikrogram-styrke) hætte over mundstykket, der kan skubbes til side, og en rød sikkerhedslås.

Inhalatoren

Inhalatoren er pakket i en trelagspose bestående af polyester/ADH/aluminium/ADH/poly­ethylen-film.

Pakningsstørrelser

Plastikapparaterne leveres i en æske af karton, der indeholder:

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 er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Salmeterol/Fluticasone "Neutec" frigiver pulver til inhalation i lungerne og er forsynet med en dosistæller, som viser det resterende antal doser. Brug af Salmeterol/Fluticasone "Neutec" er beskrevet i indlægssedlen i pakningen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neutec Inhaler Ireland Limited

22 Northumberland Road

Ballsbridge

Dublin 4

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61580

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juli 2019 (afdelt inhalationspulver 50+100 og 50+250 mikrog/dosis)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. december 2020