

29. juni 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salmex, afdelt inhalationspulver**

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

30102

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Salmex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enkelt inhalation leverer en afgivet dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og enten 93, 233 eller 465 mikrogram fluticasonpropionat.

Dette svarer til en afdelt dosis på 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og enten 100, 250 eller 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

*50 mikrogram/100 mikrogram/dosis*

Hver dosis indeholder cirka 13,3 mg lactosemonohydrat.

*50 mikrogram/250 mikrogram/dosis*

Hver dosis indeholder cirka 13,2 mg lactosemonohydrat.

*50 mikrogram/500 mikrogram/dosis*

Hver dosis indeholder cirka 12,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Afdelt inhalationspulver

Støbt plastikenhed indeholdende en foliestrimmel med 60 regelmæssigt placerede blistere.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

***Astma***

Salmex er indiceret til regelmæssig behandling af astma, 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

OBS: Salmex 50 mikrogram/100 mikrogram er uegnet til børn og voksne med alvorlig astma.

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

Salmex 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*

Administrationsvej: Til inhalation.

For at opnå fuld effekt af Salmex skal den bruges hver dag, også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnligt af en læge, så Salmex-styrken forbliver optimal, denne bør kun ændres af lægen. **Dosis skal titreres til laveste effektive dosis, hvorved symptomerne kan kontrolleres. Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med Salmex i laveste styrke 2 gange daglig, kan behandling med inhalationssteroid alene eventuelt forsøges.** Alternativt kan de patienter, der også har behov for langtidsvirkende ß2‑agonister, titreres ned til Salmex én gang daglig, hvis den ordinerende læge vurderer, at det er tilstækkeligt til at opretholde sygdomskontrol. I så fald anbefales det, at patienter med natlige symptomer tager Salmex om aftenen, og patienter med symptomer om dagen tager Salmex om morgenen.

Patienterne skal have Salmex i den styrke fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres sygdom. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for de anbefalede, bør der ordineres passende doser af ß2‑agonister og/eller kortikosteroider.

Anbefalede doser:

***Astma***

*Voksne og unge fra 12 år:*

* 1 inhalation à 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig.

eller

* 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 Salmex 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. Her er den anbefalede dosis én inhalation med 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. Salmex er ikke beregnet til førstevalg til behandling af mild astma. Salmex 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*

*Børn fra 4 år:*

* 1 inhalation à 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig.

Den maksimale godkendte dosis fluticasonpropionat leveret af Salmex til børn er 100 mikrogram 2 gange daglig.

Der foreligger ingen data om anvendelse af Salmex til børn under 4 år.

***KOL***

*Voksne:*

* 1 inhalation à 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 om anvendelse af Salmex hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Brug af inhalationsenheden*

Enheden åbnes og klargøres ved at skubbe håndtaget. Derefter sættes mundstykket i munden, og læberne lukkes om det. Dosis kan nu inhaleres og enheden lukkes efter brug. For udførlig brugsvejledning, se indlægssedlen.

**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 sygdom

Salmex 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.

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

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 Salmex eventuelt gradvist reduceres. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig. Den laveste effektive dosis af Salmex 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 Salmex.

Behandling med Salmex 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 også føre til symptomer og bør kun ske i samråd med lægen.

Som ved anden inhaleret steroidbehandling bør der udvises forsigtighed ved administration af Salmex 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 Salmex forårsage hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli og atrieflimren, og mild, forbigående reduktion i serumkalium ved høje terapeutiske doser. Salmex 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 ordineres 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. Salmex bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med ß2‑agonister såsom tremor, palpitationer og hovedpine er rapporteret, men disse synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Hjælpestoffer

Salmex indeholder op til 13,5 mg lactosemonohydrat pr. dosis. Denne mængde giver normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder mælkeprotein, hvilket kan forårsage allergiske reaktioner.

Systemiske påvirkninger af steroider

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 nedsat binyrebarkfunktion og akut binyrebarkinsufficiens også 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. Symptomerne er typisk vage og kan omfatte 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, men 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).

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 omfatter aktiv rygning, høj alder, lavt BMI (body mass index) og svær KOL.

Interaktion 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).

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indrapporteret synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser hos patienten 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 topikale kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Børn og unge < 16 år, der får høje doser fluticasonpropionat (typisk ≥ 1.000 mikrogram/dag), kan have en særlige risiko. 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**

ß‑adrenerge blokkere kan svække effekten af salmeterol eller have antagonistisk effekt. Både ikke‑selektive og selektive ß‑blokkere skal så vidt muligt undgås, medmindre der er tungtvejende grunde til at anvende dem. Behandling med ß2‑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 ß‑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 medieret af cytokrom CYP3A4 i tarmen og leveren. Derfor er klinisk signifikante interaktioner forårsaget af fluticasonpropionat ikke sandsynlige.

I et interaktionsstudie med fluticasonpropionat administreret intranasalt til raske personer, øgede ritonavir (en højpotent cytokrom CYPA4‑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 potente CYP3A‑hæmmere, såsom itraconazol og produkter, der indeholder cobicistat og moderate CYP3A‑hæmmere, såsom erythromycin, forventes også at øge den systemiske eksponering over for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationer bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider. I sådanne tilfælde bør patienten 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).

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 erythromycin (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 erythromycin.

**4.6 Graviditet og amning**

*Fertilitet*

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

*Graviditet*

En stor mængde data fra gravide kvinder (flere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med Salmex. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet efter administration af ß2‑adrenoceptor agonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administration af Salmex 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 Salmex 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.

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

**4.8 Bivirkninger**

Da Salmex 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.

Bivirkninger, som er forbundet med salmeterol/fluticasonpropionat, står anført efter systemorganklasser og hyppighed nedenfor.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). 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 ß2‑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. Salmex bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

Fluticasonpropionat kan medføre hæshed og candidiasis (svamp) 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 topikal behandling mod svamp samtidig med anvendelse af Salmex.

*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. Sundhedspersoner 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)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen tilgængelige data om overdosering med Salmex i de kliniske studier, men med de to lægemidler givet hver for sig er der set følgende:

Tegn og symptomer ved overdosering af salmeterol er svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis behandling med Salmex skal seponeres på grund af overdosering af ß‑agonist-komponenten, skal der tages højde for fortsat steroidbehandling. Ligeledes kan der opstå hypokaliæmi og niveauet af serum-kalium skal derfor monitoreres. Kaliumtilskud bør 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 Salmex fortsættes ved laveste effektive dosis, hvorved symptomerne kan kontrolleres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 06. Adrenergica i kombination med corticosteroider/andre midler, eksklusive anticholinergica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger*

Salmex 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 atsma‑studier med salmeterol og fluticasonpropionat

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 og fluticasonpropionat *vs.* inhalationssteroid alene (fluticasonpropionat) 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 og fluticasonpropionat, der opnåede astmakontrol, end i gruppen, der kun fik inhalationssteroid, og med en mindre dosis inhalationssteroid.

*\*Velkontrolleret* astma blev opnået hurtigere med salmeterol og fluticasonpropionat end med inhalationssteroid alene. Der gik 16 dage med behandling med salmeterol og fluticasonpropionat, før 50 % af patienterne opnåede *velkontrolleret* astma i sammenligning 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 og fluticasonpropionat, 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 (WC) eller hvor \*\*total kontrol (TC) blev opnået** | | | | |
| **Behandling før studiet** | **Salmeterol/fluticasonpropionat** | | **Fluticasonpropionat** | |
| **WC** | **TC** | **WC** | **TC** |
| **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 til 1.000 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| **Poolede resultater af de 3 behandlingsniveauer** | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

\*Velkontrolleret astma; ≤ 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; 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 og fluticasonpropionat 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 og fluticasonpropionat 2 gange daglig (dobbeltdosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationerne i alle styrker salmeterol og fluticasonpropionat i op til 14 dage resulterede i en let øget forekomst af bivirkninger i forbindelse med ß‑agonistkomponenten (tremor; 1 patient [1 %] *vs.* 0, palpitationer; 6 [3 %] *vs.* 1 [< 1 %], muskelkramper; 6 [3 %] *vs.* 1 [< 1 %]), og der sås en tilsvarende forekomst af bivirkninger relateret til inhalationssteroidkomponenten (f.eks. candidiasis i munden; 6 [6 %] *vs.* 16 [8 %], hæshed; 2 [2 %] *vs.* 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 salmeterol og fluticasonpropionat dosis overvejes af lægen til voksne patienter, der i en kortere periode (op til 14 dage) har behov for supplerende inhalationssteroid.

Kliniske studier med salmeterol og fluticasonpropionat til KOL

TORCH var et 3‑årigt studie, hvor man sammenlignede effekten af behandling med henholdsvis salmeterol og fluticasonpropionat 50/500 mikrogram 2 gange daglig, salmeterol 50 mikrogram 2 gange daglig, fluticasonpropionat 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 3 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 3 års behandling med salmeterol og fluticasonpropionat *vs.* placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N = 1524** | **Salmeterol 50**  **N = 1.521** | **FP 500**  **N = 1.534** | **Salmeterol og fluticasonpropionat 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 *vs.* 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 |
| Hazard ratio salmeterol og fluticasonpropionat 50/500 *vs.* 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 effekt-sammenligning i en log-rank analyse, hvor patienterne blev stratificeret ud fra deres rygerstatus | | | | |

Der var en tendens til større overlevelse hos de patienter, der blev behandlet med salmeterol og fluticasonpropionat i 3 år, end hos patienterne på placebo, men resultatet var ikke statistisk signifikant (p ≤ 0,05).

Andelen af patienter, der inden 3 år døde af KOL-relaterede årsager, var 6,0 % i placebogruppen, 6,1 % i salmeterolgruppen, 6,9 % hos de patienter, der fik fluticasonpropionat, og 4,7 % hos de patienter, der fik salmeterol og fluticasonpropionat.

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

Helbredsrelateret livskvalitet blev forbedret i alle behandlingsregimer sammenlignet med placebo målt ved St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ). Den gennemsnitlige forbedring ved behandling i 3 år med salmeterol og fluticasonpropionat var sammenlignet med placebo -3,1 enheder (95 % CI: -4,1 til -2,1; p < 0,001), sammenlignet med salmeterol -2,2 enheder (p < 0,001) og sammenlignet med fluticasonpropionat -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 fluticasonpropionat, og 19,6 % for salmeterol og fluticasonpropionat (Hazard Ratio ved salmeterol og fluticasonpropionat *vs.* placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33 til 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 fluticasonpropionat og 8 for salmeterol og fluticasonpropionat. Der sås ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefrakturer (5,1 % ved placebo, 5,1 % ved salmeterol, 5,4 % ved fluticasonpropionat og 6,3 % ved salmeterol og fluticasonpropionat; Hazard Ratio ved salmeterol og fluticasonpropionat *vs.* placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87 til 1,72; p = 0,248).

Placebokontrollerede kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist, at regelmæssig behandling med salmeterol og 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 og 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 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/fluticasonpropionat 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/fluticasonpropionat 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 brugsguidelines. Patienterne anvendte salbutamol efter behov under hele studiet.

Resultaterne fra begge studier viste, at behandling med salmeterol og 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 % CI: 0,58- til 0,83; p < 0,001; SCO100250: henholdsvis 1,10 og 1,59 pr. patient/år, rate ratio på 0,70; 95 % CI: 0,58 til 0,83; p < 0,001). De sekundære effektmål (tid til første moderate/svære eksacerbation, det årlige antal eksacerbationer, der kræver oral kortikosteroid behandling og FEV1 om morgenen før behandling) var signifikant bedre ved behandling med salmeterol og 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 og fluticasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gange daglig sammenlignet med salmeterolgruppen. Pneunomirelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 55 patienter (7 %) i gruppen behandlet med salmeterol og fluticasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gange daglig og hos 25 patienter (3 %) i salmeterolgruppen. Den forøgede forekomst af pneunomi ved behandling med salmeterol og fluticasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gange daglig ser ud til at være af samme størrelse som den rapporterede forekomst efter behandling med salmeterol og fluticasonpropionat 50/500 mikrogram 2 gange daglig i TORCH.

*Astma*

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

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) var et amerikansk 28‑ugers studie, hvor sikkerheden af salmeterol sammenlignet med placebo lagt til en almindelig behandling blev undersøgt hos voksne og unge. Selvom der ikke blev påvist nogen signifikant forskel i det primære endepunkt af 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 *versus* 3 dødsfald ud af 13.179 patienter på placebo). Studiet var ikke designet til at vurdere indflydelsen af samtidigt brug af inhalerede kortikosteroider og kun 47 % af forsøgspersonerne berettede om brug af ICS (inhalerede kortikosteroider) ved *baseline*.

Sikkerhed og virkning af salmeterol‑fluticasonpropionat (FP) *versus* FP alene ved astma

To multicenter studier på 26 uger blev udført for at sammenligne sikkerhed og virkning af 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 alvorlig vedvarende astma med tidligere astmarelaterede hospitalindlæggelser eller astma eksacerbation i det foregående år. Det primære formål for hvert studie, var at fastslå hvorvidt tilføjelsen af LABA til ICS behandling (salmeterol-FP) var non‑inferior til ICS (FP) alene, med hensyn til risikoen for alvorlige astmarelaterede hændelser (astmarelaterede hospitalindlæggelse, endotracheal intubation og dødsfald). Et sekundært effektmål i disse studier, var at vurdere, hvorvidt ICS/LABA (salmeterol‑FP) var bedre end ICS behandling 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 studierne. I det primære sikkerhedsendepunkt, blev non‑inferioritet opnået i begge studier (se tabel nedenfor).

**Alvorlige astmarelaterede hændelser i 26 ugers AUSTRI- og VESTRI‑studier**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 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 hospitalsindlæggelser, endotracheal intubation, 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 |
| Astmarelaterede hospitalsindlæggelser | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotrakeal intubation | 0 | 2 | 0 | 0 |

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

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

For det sekundære effekt endepunkt, blev der i begge studier set reduktion i tiden indtil første astma eksacerbation for salmeterol‑FP sammenlignet 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 % CI) | 0,787  (0,698; 0,888) | | 0,859  (0,729; 1,012) | |

*Pædiatrisk population*

I studiet SAM101667, med 158 børn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma, var kombination af salmeterol/fluticasonpropionat lige så effektiv, som at fordoble dosis af fluticasonpropionat, i forhold 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] behandlet med enten salmeterol/fluticasonpropionat 50/100 eller salmeterol 50 mikrogram + fluticasonpropionat 100 mikrogram, begge administreret 2 gange daglig, oplevede begge behandlingsarme en stigning på 14 % i peak-ekspiratorisk‑flow samt forbedringer i symptomscore og brug af salbutamol som behovsmedicin. Der var ingen forskelle mellem de 2 behandlingsarme og ingen forskelle i sikkerhedsparametre mellem de 2 behandlingsarme.  
  
I et 12‑ugers studie med børn mellem 4 og 11 år [n = 203], randomiseret i et parallelgruppestudie med vedvarende astma, som var symptomatiske på inhalationssteroid, var sikkerhed det primære endepunkt. Børnene modtog enten salmeterol/fluticasonpropionat (50/100 mikrogram) eller fluticasonpropionat (100 mikrogram) alene 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 behandlingsarme ingen børn, der havde unormalt lav kortisoludskillelse i døgnurinen. Der var ingen andre forskelle i sikkerhedsprofilen mellem behandlingsarmene.

*Lægemidler mod astma, der indeholder fluticasonpropionat, 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,* *MCMs*) efter første trimester‑eksponering for inhaleret FP alene og salmeterol‑FP i kombination, i forhold til inhalerede kortikosteroider (ICS), der ikke indeholdte FP. Der blev ikke anvendt placebo komparator i dette studie.

Inden for astmakohorten på 5.362 første trimester ICS‑eksponerede graviditeter, blev der identificeret 131 diagnostiserede *MCM*er; 1.612 (30 %) FP‑eksponerede eller salmeterol‑FP‑eksponerede, hvoraf der blev identificeret 42 diagnosticerede *MCM*er. Den justerede *odds ratio* for *MCM*er diagnostiseret efter 1 år var 1,1 (95 % CI: 0,5‑2,3) for FP‑eksponerede *versus* ikke‑FP ICS‑eksponerede kvinder med moderat astma og 1,2 (95 % CI: 0,7‑2,0) for kvinder med betydelig til alvorlig astma.  Der blev ikke set nogen forskel i risikoen for *MCM* efter første trimester‑eksponering, for FP alene sammenlignet 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 sammenlignelig med resultaterne fra et studie af 15.840 graviditeter, der ikke var eksponerede 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 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 eller 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 fluticasonpropionat 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 er også set 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 stof.

*Pædiatrisk population*

I en farmakokinetisk populationsanalyse, der anvendte data fra 9 kontrollerede kliniske studier med forskellige inhalatorer (Diskos, inhalator med afmålte doser), og 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 af fluticasonpropionat efter behandling med salmeterol og fluticasonpropionat Diskos 50/100 sammenlignet med fluticasonpropionat Diskos 100.

Gennemsnitlig geometrisk ratio [90 % CI] for salmeterol/fluticasonpropionat i Diskos *vs.* fluticasonpropionat i Diskos sammenlignet for børn og unge/voksen population

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Behandling (test vs. reference)*** | ***Population*** | ***AUC*** | ***Cmax*** |
| *Salmeterol/ fluticasonpropionat Diskus 50/100*  *fluticasonpropionat Diskus100* | *Børn*  *(4–11 år)* | *1,20 [1,06 – 1,37]* | *1,25 [1,11 – 1,41]* |
| *Salmeterol/fluticasonpropionat Diskus 50/100*  *fluticasonpropionat Diskus 100* | *Unge/voksne*  *( ≥ 12 år)* | *1,52 [1,08 – 2,13]* | *1,52 [1,08 – 2,16]* |

Effekten af 21 dages behandling med salmeterol og fluticasonpropionat inhalationsspray 25/50 mikrogram (2 inhalationer 2 gange daglig med og uden spacer) eller salmeterol og fluticasonpropionat Diskos 50/100 mikrogram (én inhalation 2 gange daglig) blev vurderet for 31 børn i alderen 4 til 11 år med mild astma. Den systemiske eksponering over for salmeterol var ens for salmeterol og fluticasonpropionat inhalationsspray, salmeterol og fluticasonpropionat inhalationsspray med spacer og salmeterol og fluticasonpropionat Diskos (henholdsvis 126 pg time/ml [95 % CI: 70; 225], 103 pg time/ml [95 % CI: 54; 200] og 110 pg time/ml [95 % CI: 55; 219]). Systemisk eksponering af fluticasonpropionat var ens for salmeterol og fluticasonpropionat inhalationsspray med spacer (107 pg time/ml [95 % CI: 45,7; 252,2]) og salmeterol og fluticasonpropionat Diskos (138 pg time/ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), men lavere for salmeterol og fluticasonpropionat inhalationsspray (24 pg time/ml [95 % CI: 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 reproduktionsstudier med dyr 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 der 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 vist at være potentielt genotoksisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (som indeholder mælkeproteiner).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den original pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/papir placeret i inhalatoren med mundstykke og dosistæller.

1 inhalator indeholder 60 doser (plastikenhed).

Inhalatoren er pakket i en kartonæske.

Pakningsstørrelser: 1×60 doser, 2×60 doser, 3×60 doser og 10×60 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Salmex frigiver pulver, som inhaleres ned i lungerne.

Salmex er forsynet med en dosistæller, som viser det resterende antal doser.

For udførlig brugsvejledning, se indlægssedlen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50 mikrogram/100 mikrogram/dosis: 57097

50 mikrogram/250 mikrogram/dosis: 57098

50 mikrogram/500 mikrogram/dosis: 57099

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. januar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. juni 2022