

1. LEGEMIDLETS NAVN

Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dose inhalasjonspulver, dosedispensert
Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dose inhalasjonspulver, dosedispensert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

50 mikrogram/250 mikrogram:

Hver tilmålte dose av Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dose inneholder:
50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 250 mikrogram flutikasonpropionat.
Tilsvarende en levert dose på:
45 mikrogram salmetrol (som salmetrolxinafoat) og 233 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tilmålte dose inneholder 11,57 mg laktose (som monohydrat).

50 mikrogram/500 mikrogram:

Hver tilmålt dose Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dose inneholder:
50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram flutikasonpropionat.
Tilsvarende en levert dose på:
45 mikrogram salmetrol (som salmetrolxinafoat) og 465 mikrogram flutikasonpropionat

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tilmålte dose inneholder 11,33 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

Hvitt, homogent pulver.

Det dosedispenserte pulveret, som finnes i et blister, leveres i en mørkelilla, plastinhalator for tørrstoff.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Airflusal Forspiro er indisert for regelmessig behandling av astma når bruk av et kombinasjonsprodukt (langtidsvirkende β_2 -agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er hensiktsmessig:

1. pasienter som ikke kan oppnå tilstrekkelig kontroll med inhalerte kortikosteroider og inhalert korttidsvirkende β_2 -agonist ved behov
eller
2. pasienter som allerede har oppnådd tilstrekkelig kontroll med både inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Airflusal Forspiro er kun for inhalasjon.

Pasientene må gjøres oppmerksomme på at Airflusal Forspiro må brukes daglig, også når pasientene er symptomfrie, for å ha optimal effekt.

Pasientene bør undersøkes regelmessig av lege for å sikre at den forskrevne styrken av Airflusal Forspiro er optimal, og styrken må bare endres etter legens anmodning.

Pasienter skal bruke den styrken av Airflusal Forspiro som inneholder den mest hensigtsmessige dosen av flutikasonpropionat i forhold til alvorlighetsgraden av deres sykdom. Dersom en pasient trenger doser utenfor det anbefalte regimet, bør hensiktsmessige doser av β_2 -agonist og/eller kortikosteroid forskrives.

Dosering

Anbefalte doser

Astma

Voksne og ungdom fra 12 år:

Én inhalasjon med 250 mikrogram flutikasonpropionat og 50 mikrogram salmeterol to ganger daglig, eller

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

Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Når symptomkontrollen blir opprettholdt med laveste styrke av kombinasjonsproduktet brukt to ganger daglig, kan neste trinn være å teste inhalert kortikosteroid alene.

Alternativt kan pasienter som trenger en langtidsvirkende β_2 -agonist titreres til Airflusal Forspiro én gang daglig, dersom forskrivende lege mener dette vil være tilstrekkelig til å holde sykdommen under kontroll. Ved dosering én gang daglig skal dosen tas om kvelden dersom pasienten har nattlige symptomer i anamnesen, og om morgenen dersom pasienten har hatt symptomer hovedsakelig på dagtid.

Airflusal Forspiro kan prøves som innledende vedlikeholdsbehandling hos voksne eller ungdom med moderat vedvarende astma (definert som pasienter med daglige symptomer, daglig akuttbruk og moderat til alvorlig medsatt luftstrøm), som har stort behov for rask symptomkontroll. I disse tilfellene er den anbefalte en innledende dosen inhalasjon av 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

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

Når ett eller to av kriteriene for alvorlighetsgrad ikke er oppfylt, er det ikke påvist en klar nytteverdi sammenlignet med kun inhalert flutikasonpropionat som innledende vedlikeholdsbehandling.

Vanligvis er inhalert kortikosteroid førstelinjebehandling for de fleste pasienter. Airflusal Forspiro er ikke ment for innledende behandling av svak astma.

Salmeterol/flutikasonpropionat i styrken 50 mikrogram/100 mikrogram er ikke egnet for voksne og barn med alvorlig astma. Før en fastdose-kombinasjon brukes hos pasienter med alvorlig astma, anbefales det at man først finner den hensiktsmessige dosen av inhalert kortikosteroid.

For doseringer som ikke kan oppnås med Airflusal Forspiro finnes det legemidler med andre styrker av salmeterol/flutikasonpropionat.

KOLS

Voksne:

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

Spesielle pasientgrupper:

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

Pediatrisk populasjon:

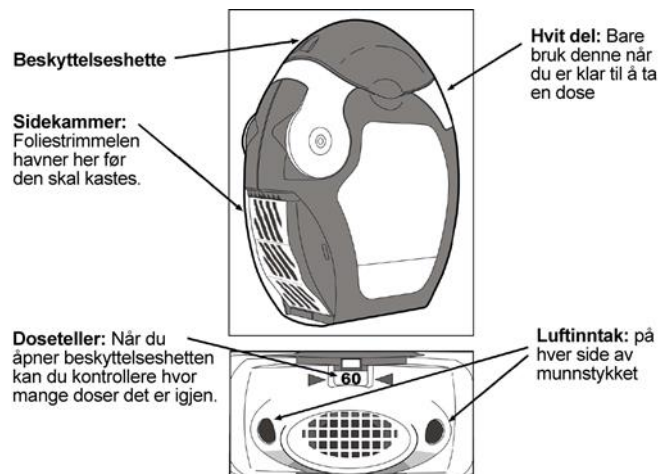
Airflusal Forspiro bør ikke brukes hos barn.

Bruksanvisning:

Pasientene bør få demonstrert hvordan de skal bruke Forspiro-inhalator, og det bør kontrolleres regelmessig at de bruker den korrekt.

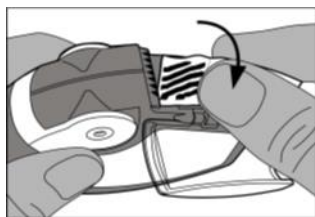
Inhalatoren inneholder 60 pulverdoser i en sammenrullet foliestrimmel. Den har en doseteller som viser hvor mange doser som er igjen, og den teller ned fra 60 til 0. Når det bare er 10 eller færre doser igjen, vises tallene mot en rød bakgrunn.

Inhalatoren kan ikke fylles på nytt – den skal kastes når den er tom og erstattes med en ny.



Før du bruker inhalatoren

- Den gjennomsiktige døren til sidekammeret åpnes.
- Foliestrimmelen skal tas ut av sidekammeret ved å forsiktig trekke ut hele lengden av strimmelen mot "tennene" i sidekammeret slik det vises nedenfor. Strimmelen skal **ikke dras eller rykkes ut.**



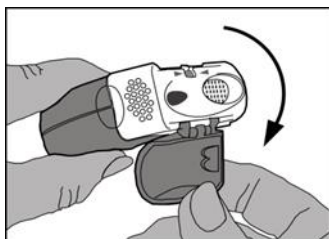
- Døren til sidekammeret lukkes, og den brukte strimmelen kastes.
NB: Etter hvert som inhalatoren brukes vil sidekammeret gradvis fylles opp av brukt strimmel. Foliestrimler med **sorte striper inneholder ikke legemiddel.** Til slutt vil de

nummererte delene av strimmelen dukke opp i sidekammeret. **Det skal aldri være mer enn 2 deler av foliestrømmelen** i sidekammeret da de kan stoppe til inhalatoren. Strimmelen skal trekkes forsiktig vekk, som vist ovenfor, og kastes på en forsvarlig måte.

Slik bruker du inhalatoren

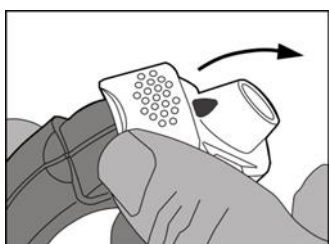
Hold inhalatoren i hånden som vist på bildene.

1. Åpne

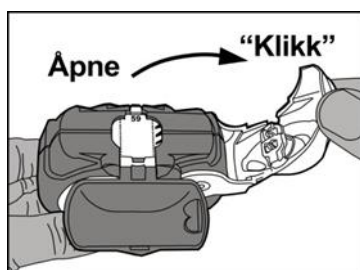


- **Beskyttelseshetten åpnes nedover** slik at munnstykket kommer til syne.
- Kontroller dosetelleren for å se hvor mange doser som er igjen.

2. Klargjøring av en dose



- Kanten på den **hvite delen løftes opp**. Sidekammeret skal være lukket.
NB: Den hvite delen av munnstykket skal bare brukes når pasienten er klar til å inhalere en dose av legemidlet. Dersom pasienten flytter på den hvite delen, er dosen forspilt.



- **Åpne:** Den hvite delen av munnstykket skal flyttes så langt som mulig inntil du hører et klikk. Dette vil føre en ny dose på plass med tallet på toppen.



- **Lukk:** Etterpå skal **den hvite delen av munnstykket lukkes helt** (det lyder et "klikk") til den står i sin opprinnelige stilling. Inhalatoren er nå klar til bruk.

3. Inhalering av dosen

- Pasienten skal snu seg bort fra munnstykket og puste dypt ut, men ikke så mye at det føles ubehagelig. **Pasienten må ikke puste rett inn** i inhalatoren siden det kan påvirke dosen.
- Inhalatoren holdes vannrett med **beskyttelseshetten pekende nedover**.
- Leppene lukkes tett om munnstykket.
- Pasienten skal puste jevnt og dypt gjennom inhalatoren, ikke gjennom nesen.



- Inhalatoren fjernes fra munnen, **hold pusten i 5-10 sekunder** eller så lenge som mulig uten at det blir ubehagelig.
- Deretter skal pasienten puste langsomt ut, **men ikke inn i inhalatoren**.
- Beskyttelseshetten skal lukkes tett over munnstykket.
- Munnen bør skylles med vann, som skal spyttes ut etterpå. Dette kan bidra til å forebygge heshet og soppinfeksjon i munnen.

Rengjøring

- Dersom det er nødvendig å rense utsiden av munnstykket, skal det brukes rent, tørt tørkepapir.
- Inhalatoren må ikke tas fra hverandre for rengjøring eller av annen årsak!
- Inhalatordelene må ikke vaskes med vann eller fuktige renseservietter siden fukt kan påvirke dosen!
- Nåler eller andre skarpe gjenstander må aldri stikkes inn i munnstykket eller i andre deler av inhalatoren da det kan skade inhalatoren!

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forverring av sykdommen

Airflusal Forspiro bør ikke brukes til behandling av akutte astmasymptomer som krever en hurtigvirkende og korttidsvirkende bronkodilatator. Pasientene bør rådes til alltid å ha anfallsmedisinen tilgjengelig for lindring av akutte astmaanfall

Pasientene bør ikke starte med Airflusal Forspiro under en eksaserbasjon eller dersom de opplever betydelig eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Airflusal Forspiro. Pasientene bør anmodes om å fortsette behandlingen, men søke medisinsk råd dersom astmasymptomene ikke kontrolleres eller forverres etter at behandling med Airflusal Forspiro er startet opp.

Dersom pasienten må øke bruken av anfallsmedisin (korttidsvirkende bronkodilator) eller har redusert respons på anfallsmedisin tyder dette på forverring, og pasienten bør undersøkes av lege. Plutselig og progressiv forverring av astma kan være livstruende, og pasienten må ha øyeblikkelig medisinsk hjelp. Det bør vurderes å øke dosen av kortikosteroid.

Straks astmasymptomene er under kontroll, kan gradvis reduksjon av dosen av Airflusal Forspiro vurderes. Det er viktig med regelmessig oppfølging av pasientene under nedtrapping av behandlingen. Lavest effektive dose av salmeterol/flutikason skal brukes (se pkt. 4.2).

For pasienter med KOLS som opplever eksaserbasjoner er behandling med systemiske kortikosteroider gjerne indisert, derfor bør pasientene informeres om å søke medisinsk hjelp hvis symptomene blir verre med Airflusal Forspiro. På grunn av risikoen for eksaserbasjon bør ikke behandling med Airflusal Forspiro avbrytes brått hos pasienter med astma. Behandlingen bør nedtrappes under overvåking av lege. Hos pasienter med KOLS kan seponering være forbundet med symptomatisk dekompensasjon, og nedtrappingen bør derfor overvåkes av lege.

I likhet med alle andre legemidler som inneholder kortikosteroid til inhalasjon, bør Airflusal Forspiro administreres med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose og sopp, virus eller andre infeksjoner i luftveiene. Hvis indisert, bør nødvendig behandling iverksettes umiddelbart.

Kardiovaskulære effekter

I sjeldne tilfeller kan Airflusal Forspiro forårsake hjertearytmi, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimmer, og svak og forbigående reduksjon av serumkalium kan forekomme ved høye terapeutiske doser. Airflusal Forspiro bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser og hos pasienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller hos pasienter som er predisponert for lavt serumkalium.

Hyperglykemi

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

Paradoksal bronkospasme

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksal bronkospasme med økt tungpustethet og kortpustethet forekomme umiddelbart etter administrering. Paradoksal bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilator og bør behandles straks. Airflusal Forspiro bør seponeres umiddelbart, pasienten skal undersøkes og alternativ behandling skal om nødvendig igangsettes.

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

Systemiske kortikosteroideffekter

Systemiske effekter kan forekomme ved inhalasjon av alle kortikosteroider, spesielt ved høye doser over lang tid. Det er mye mindre sannsynlighet for at disse effektene forekommer enn ved bruk av perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, redusert bentetthet, katarakt og glaukom, og i sjeldne tilfeller en rekke psykologiske eller atferdmessige virkninger som omfatter psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn) (se "Pediatrik populasjon" nedenfor for informasjon om systemiske bivirkninger av inhalasjonssteroider hos barn og ungdom).

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

Langtidsbehandling med høye doser kortikosteroid til inhalasjon kan føre til binyresuppresjon og akutt binyresvikt. Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av binyresuppresjon og akutt binyresvikt ved doser mellom 500 og 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Situasjoner som kan utløse akutt binyresvikt, omfatter traumer, kirurgi, infeksjon eller rask dosereduksjon. Symptomene er vanligvis

vage og kan omfatte anoreksi, abdominal smerte, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthet, hypoglykemi og kramper. Ytterligere systemisk kortikosteroid-behandling bør vurderes i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Fordelene ved behandling med inhalert flutikasonpropionat bør nedsette behovet for perorale steroider, men pasienter som går over fra perorale steroider, kan ha risiko for svekket binyrefunksjon i lengre tid. Derfor bør disse pasientene behandles med forsiktighet og adrenokortikal funksjonen overvåkes regelmessig. Pasienter som tidligere har hatt behov for høye doser kortikosteroid for akuttbehandling, kan også være utsatt. Muligheten for residual nedsatt binyrefunksjon bør alltid tas i betraktning i nødssituasjoner og elektive situasjoner som kan medføre stress, og hensiktsmessig kortikosteroid-behandling må vurderes. Omfanget av den nedsatte binyrefunksjonen kan gjøre at det er nødvendig med spesialistrådgivning før elektive prosedyrer.

Ritonavir kan medføre kraftig økt plasmakonsentrasjon av flutikasonpropionat. Samtidig bruk bør derfor unngås, såfremt ikke den potensielle fordelene for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroid. Det er også økt risiko for systemiske bivirkninger når flutikasonpropionat kombineres med andre potente CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

Pneumoni hos kolspasienter

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroidal dose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

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

Interaksjoner med potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol øker systemisk eksponering for salmeterol signifikant. Dette kan føre til økt forekomst av systemiske effekter (f.eks. forlengelse av QTc-intervallet og palpitasjoner). Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielle risikoen for systemiske bivirkninger av behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøse chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom < 16 år som tar høye doser flutikasonpropionat (typisk ≥ 1000 mikrogram/dag), kan være spesielt utsatt. Systemiske virkninger kan forekomme, spesielt ved høye doser over lang tid.

Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, akutt binyresvikt og vekstretardasjon hos barn og ungdom, og i sjeldnere tilfeller en rekke psykiske eller adferdsmessige effekter, som psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det bør vurderes å henvise barnet eller ungdommen til en pediatrisk spesialist i lungesykdommer.

Det anbefales at høyden til barn som får langtidsbehandling med kortikosteroid til inhalasjon, måles regelmessig. **Dosen med inhalert kortikosteroid bør reduseres til den laveste dosen som opprettholder effektiv symptomkontroll.**

Hjelpestoffer

Airflusal Forspiro inneholder laktose inntil 11,57 mg/dose. Denne mengeden medfører normalt ingen problemer for laktoseintolerante personer. Hjelpestoffet laktose inneholder små mengder melkeproteiner, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

β -adrenerge blokkere kan svekke effekten av salmeterol eller ha antagonistisk effekt. Både ikke-selektive og selektive β -blokkere bør unngås, hvis ikke det er tvingende indikasjon for bruk av dette. Behandling med β_2 -agonister kan føre til potensielt alvorlig hypokalemi. Særlig forsiktighet bør utvises ved akutt alvorlig astma da denne effekten kan forsterkes ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

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

Flutikasonpropionat

På grunn av uttalt first pass-metabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom CYP3A4 i tarm og lever, oppnås det under vanlige omstendigheter lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjon. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonpropionat er følgelig lite sannsynlig.

I en interaksjonsstudie med friske personer som fikk flutikasonpropionat intranasalt, økte ritonavir (en svært potent hemmer av cytokrom CYP3A4) 100 mg to ganger daglig plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat flere hundre ganger, hvilket ga markert reduserte serumkonsentrasjoner av kortisol. Det foreligger ingen informasjon om denne interaksjonen med inhalert flutikasonpropionat, men en markert økning av plasmanivået av flutikasonpropionat er forventet. Det er rapportert om tilfeller av Cushings syndrom og binyresuppresjon. Kombinasjonen bør unngås såfremt ikke fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikoid.

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

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

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

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

Samtidig administrasjon med ketokonazol bør unngås med mindre fordelene oppveier den potensielle risikoen for systemiske bivirkninger av behandlingen med salmeterol. Det er sannsynligvis en tilsvarende risiko med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP3A4-hemmere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 graviditeter) tyder ikke på toksisitet med tanke på misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet relatert til salmeterol eller flutikasonpropionat. Dyrestudier har vist fostermisdannelser etter administrering av β_2 -adrenoreseptoragonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Airflusal Forspiro skal bare vurderes til gravide kvinner bare dersom den forventede fordel for moren oppveier en mulig risiko for fosteret.

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

Amming

Det er ukjent hvorvidt salmeterol eller flutikasonpropionat blir utskilt i morsmelk hos mennesker.

Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat og deres metabolitter skilles ut i morsmelk hos ammende rotter.

En risiko for diende nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen eller behandlingen med Airflusal Forspiro skal avbrytes, og man må vurdere fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkninger som har vært forbundet med salmeterol/flutikasonpropionat er oppgitt nedenfor, listet opp i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvensen defineres slik: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data).

Frekvensene er utledet fra data fra kliniske studier. Forekomsten ved placebo ble ikke tatt i betraktning.

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidiasis i munn og svelg Pneumoni (hos kolspasienter) Bronkitt Candidainfeksjon i øsofagus	Vanlige Vanlige ^{1,3,5} Vanlige ^{1,3} Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner med følgende manifestasjoner: Kutane overfølsomhetsreaksjoner Angioødem (hovedsakelig i ansikt eller orofaryngealt) Luftveissymptomer (dyspné) Luftveissymptomer (bronkospasme) Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	Mindre vanlige Sjeldne Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert bentetthet	Sjeldne ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanlige ³ Mindre vanlige ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst Søvnforstyrrelser Atferdsforandringer, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn) Depresjon, aggresjon (hovedsakelig hos barn)	Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svært vanlige ¹ Mindre vanlige
Øyesykdommer	Katarakt Glaukom Tåkesyn (se også avsnitt 4.4)	Mindre vanlige Sjeldne ⁴ Ikke kjent
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige

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

1 Vanlig rapportert for placebo

2 Svært vanlig rapportert for placebo

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

4 Se pkt. 4.4.

5 Se pkt. 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Farmakologiske bivirkninger av behandling med β_2 -agonist, som tremor, palpitasjoner og hodepine, er rapportert, men er oftest forbigående og blir svakere ved regelmessig administrering.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme oppstå med en umiddelbar økning i hvesing og kortpustethet etter dosering. Paradoksall bronkospasme reesponderer på en bronkodilatator med raskt innsettende effekt, og bør behandles umiddelbart. Airflusal ForSpiro bør avbrytes umiddelbart, pasienten bør vurderes og alternativ behandling igangsettes hvis det er nødvendig.

Flutikasonpropionat kan medføre heshet og candidiasis (trøske) i munn og svelg, og i sjeldne tilfeller i øsofagus, hos noen pasienter. Både heshet og candidiasis kan forebygges ved å skylle munnen med vann og/eller pusse tennene etter bruk. Symptomatisk candidiasis i munn og svelg kan behandles med topisk behandling med antifungale midler mens behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat fortsettes.

Pediatrik populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Fra kliniske studier finnes det ikke data om overdosering av Airflusal Forspiro. Data om overdosering av begge legemidler er imidlertid oppgitt nedenfor:

Tegn og symptomer på overdose av salmeterol er svimmelhet, økt systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. Dersom behandlingen med Airflusal Forspiro må seponeres på grunn av overdosering av β -agonisten i legemidlet, bør annen egnet steroidbehandling vurderes. Dessuten kan hypokalemi forekomme, og nivået av serumkalium bør overvåkes. Kaliumtilskudd bør vurderes.

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

Kronisk overdosering av inhalert flutikasonpropionat: Se pkt. 4.4: risiko for binyresuppresjon: Pasientens binyrebarkfunksjon bør overvåkes og systemisk kortikosteroidbehandling kan være nødvendig. Etter stabilisering bør behandlingen fortsette med inhalasjonssteroider i den anbefalte doseringen. Se pkt. 4.4: risiko for binyrebarksuppresjon.

Ved både akutt og kronisk overdose av flutikasonpropionat, bør behandling med AirFluSal Forspiro fortsettes i laveste effektive dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

ATC-kode: R03AK06

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter:

Airflusal Forspiro inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har forskjellige virkningsmekanismer. De respektive virkningsmekanismer for legemidlene er beskrevet nedenfor:

Salmeterol:

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

Salmeterol gir lengre bronkodilatasjon (varighet minst 12 timer) enn anbefalte doser av vanlige korttidsvirkende β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat inhalert i anbefalte doser har en anti-inflammatorisk glukokortikoideffekt i lungene, hvilket fører til reduserte symptomer og færre astmaeksaserbasjoner, med færre bivirkninger enn observeres når kortikosteroid administreres systemisk.

Klinisk effekt og sikkerhet:

Kliniske studier av astma

I en 12-måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 voksne og ungdommer med vedvarende astma, ble sikkerhet og effekt av salmeterol/flutikasonpropionat (FP) sammenlignet med inhalert kortikosteroid (FP) alene for å bestemme hvorvidt målene med astmabehandlingen var oppnåelige. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke inntil **full kontroll var oppnådd eller høyeste dose av studielegemidlet var nådd. GOAL viste at flere pasienter behandlet med salmeterol/FP oppnådde astmakontroll enn pasienter behandlet kun med kortikosteroid til inhalasjon (ICS), og denne kontrollen ble oppnådd med en lavere kortikosteroiddose.

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

Samlede studieresultater viste:

Prosentandel pasienter som oppnådde *God kontroll *(GK) og **Full kontroll (FK) av sin astma i løpet av 12 måneder				
Behandling før studien	Salmeterol/FP		FP	
	GK	FK	GK	FK
Ikke ICS (kun kortidsvirkende β -agonist (SABA))	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose ICS (\leq 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Middels dose ICS ($>$ 500-1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater over de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

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

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

Resultatene av denne studien viser at Airflusal Forspiro 50/100 mikrogram to ganger daglig kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med moderat vedvarende astma, som har stort behov for rask astmakontroll (se pkt. 4.2).

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

Kliniske studier av KOLS

TORCH var en 3-års studie som skulle undersøke effekten av behandling med salmeterol/FP 50/500 mikrogram to ganger daglig, salmeterol 50 mikrogram to ganger daglig, FP 500 mikrogram to ganger daglig eller placebo, på mortalitet, uansett årsak, hos pasienter med KOLS. KOLS-pasienter med FEV₁ < 60 % av predikert verdi i utgangspunktet (før bronkodilatator) ble randomisert til dobbeltblind medisinerings. Under studien fikk pasientene vanlig KOLS-behandling med unntak av andre kortikosteroider til inhalasjon, langtidsvirkende bronkodilatatorer og systemisk kortikosteroidbehandling over lengre tid. Overlevelse ved 3 år ble bestemt for alle pasienter, uavhengig av om behandlingen med studielegemidlet var seponert eller ikke. Det primære endepunktet var reduksjon av mortalitet uansett årsak ved 3 år for salmeterol/FP mot placebo.

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

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

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

Gjennomsnittlig antall moderate til alvorlige eksaserbasjoner per år ble signifikant redusert med salmeterol/FP, sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gjennomsnittlig rate i salmeterol/FP-gruppen 0,85 sammenlignet med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette vil si en reduksjon i raten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner på 25 % (95 % KI: 19 % til 31 %; $p < 0,001$) sammenlignet med placebo, 12 % sammenlignet med salmeterol (95 % KI: 5 % til 19 %, $p = 0,002$) og 9 % sammenlignet med FP (95 % KI: 1 % til 16 %, $p = 0,024$).

Salmeterol og FP ga signifikant redusert eksaserbasjonsrate sammenlignet med placebo, henholdsvis 15 % (95 % KI: 7 % til 22 %; $p < 0,001$) og 18 % (95 % KI: 11 % til 24 %; $p < 0,001$).

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

Ved 3 år var estimert sannsynlighet for lungebetennelse rapportert som bivirkning, 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol/FP (Hazard ratio for salmeterol/FP mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 til 2,01, $p < 0,001$). Det var ingen økning av dødsfall relatert til lungebetennelse; dødsfall under behandling som ble vurdert som primært forårsaket av lungebetennelse var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for salmeterol/FP. Det var ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for benfraktur (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP og 6,3 % salmeterol/FP; Hazard ratio for salmeterol/FP mot placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 til 1,72, $p = 0,248$).

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

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

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

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

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) var en studie over 28 uker i USA som evaluerte sikkerheten til salmeterol sammenlignet med placebo når lagt til vanlig astmabehandling hos ungdom og voksne. Selvom det ikke var noen signifikante forskjeller i det primære endepunktet summen av luftveisrelaterte dødsfall og luftveisrelaterte livstruende hendelser, viste studien en signifikant økning i astma-relaterte dødsfall hos pasienter som fikk salmeterol (13 dødsfall av 13176 pasienter behandlet med salmeterol versus 3 dødsfall av 13179 placebo-pasienter). Studien var ikke designet for å vurdere innvirkning av samtidig bruk av inhalerte kortikosteroider, og kun 47% av individene rapporterte ICS bruk ved baseline.

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

To multi-senter studier ble gjennomført over 26 uker for å sammenligne sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP alene, én med voksne og ungdom (AUSTRI studien), og den andre med barn i alderen 4-11 år (VESTRI studien). I begge studiene hadde pasientene moderat til alvorlig vedvarende astma med tidligere astma-relatert sykehusinnleggelse eller astma-eksaserbasjon det siste året. Primærmålet for begge studiene var å bestemme om tillegg av LABA til ICS-behandling (salmeterol-FP) var 'non-inferior' sammenlignet med ICS (FP) alene i forhold til risiko for alvorlige astma-relaterte hendelser (astma-relatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubasjon og død). Et sekundært effektmål i disse studiene var å evaluere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var 'superior' sammenlignet med ICS-behandling (FP) alene i forhold til alvorlig astma-eksaserbasjon (definert som forverring av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller sykehusinnleggelse eller legevaktbesøk på grunn av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider).

Totalt 11 679 og 6208 pasienter ble randomisert og fikk behandling i henholdsvis AUSTRI- og VESTRI- studiene. "Non-inferiority" ble oppnådd for primært sikkerhetsendepunkt i begge studiene (se tabell under).

Alvorlige astmarelaterte hendelser i AUSTRI og VESTRI-studiene over 26 uker

	AUSTRI		VESTRI	
	<u>Salmeterol-FP</u> (n = 5834)	<u>FP alene</u> (n = 5845)	<u>Salmeterol-FP</u> (n = 3107)	<u>FP alene</u> (n = 3101)
<u>Kombinert endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering, eller død)</u>	<u>34 (0,6 %)</u>	<u>33 (0,6 %)</u>	<u>27 (0,9 %)</u>	<u>21 (0,7 %)</u>
<u>Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)</u>	<u>1,029 (0,638-1,662)^a</u>		<u>1,285 (0,726-2,272)^b</u>	
<u>Død</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Astmarelatert sykehusinnleggelse</u>	<u>34</u>	<u>33</u>	<u>27</u>	<u>21</u>
<u>Endotrakeal intubering</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

^a Hvis det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,0, så ble non-inferiority fastslått.

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

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

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

Pediatrik populasjon

I SAM101667 studien, med 158 barn i alderen 6-16 år med symptomatisk astma viste salmeterol/flutikasonpropionat-kombinasjon lik effekt med dobling av flutikasonpropionatdosen på symptomkontroll og lungefunksjon. Studien var ikke utformet for å undersøke effekten på eksaserbasjoner.

I en 12 ukers studie med barn i alderen 4-11 år [n=257] behandlet med enten salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 to ganger daglig eller salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram to ganger daglig, viste begge behandlingsgruppene 14 % økning i ekspiratorisk toppstrømhastighet (PEFR), forbedring på symptomer og akuttbehandling med salbutamol. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsparametrene mellom de to behandlingsgruppene.

Undersøkelse av sikkerhet var formålet i en randomisert 12-ukers parallellgruppe-studie med barn med vedvarende astma og symptomatiske på inhalert kortikosteroidbehandling i alderen 4-11 år [n=203]. Barna ble behandlet med enten salmeterol/FP (50/100 mikrogram) eller FP alene (100 mikrogram) to ganger daglig. To barn behandlet med salmeterol/FP og 5 barn behandlet med FP trakk seg fra studien på grunn av forverring av astma. Ingen barn i de to behandlingsgruppene hadde unormalt lav 24-timers utskillelse av kortisol i urin etter 12 uker.

Det var ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom behandlingsgruppene.

Astma -legemidler som inneholder flutikasonpropionat under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk kohort observasjonsstudie, basert på elektroniske pasientjournaler fra Storbritannia, ble utført for å evaluere risikoen for MCMs etter eksponering for inhalert FP (alene) og salmeterol-FP under første trimester, sammenlignet med andre ICS uten FP. Ingen placebo-komparator ble inkludert i denne studien.

Innen astma-kohorten med 5362 første trimester ICS-eksponerte svangerskap, ble 131 diagnostiserte MCMs identifisert; 1612 (30%) var eksponert for FP eller salmeterol-FP hvorav 42 diagnostiserte MCMs ble identifisert. Den korrigerede odds ratioen for MCMs diagnostisert ved 1 år var 1,1 (95% KI: 0,5 - 2,3) FP-eksponerte versus ICS uten FP eksponerte kvinner med moderat astma og 1,2 (95% KI: 0,7 - 2,0) for kvinner med betydelig til alvorlig astma. Ingen forskjell i risikoen for MCMs ble identifisert etter eksponering for FP alene under første trimester versus salmeterol-FP. Absolutte risikoer for MCM på tvers av de ulike alvorlighetsgradene av astma varierte fra 2,0 til 2,9 per 100 FP-eksponerte svangerskap, som er sammenlignbart med resultater fra en studie med 15 840 svangerskap ikke eksponert for astmaterapi i the General Practice Research Database (2,8 MCM hendelser per 100 svangerskap).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk kan vurderes separat for hver komponent.

Salmeterol:

Salmeterol virker lokalt i lungene, og plasmanivået gir derfor ingen indikasjon på terapeutisk effekt. Dessuten finnes det bare begrensede farmakokinetiske data for salmeterol siden det er teknisk vanskelig å måle virkestoffet i plasma. Årsaken er de lave plasmakonsentrasjonene (omtrent 200 pikogram/ml eller mindre) etter inhalasjon av terapeutiske doser.

Flutikasonpropionat:

Absorpsjon:

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

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig i lungene og er innledningsvis rask, deretter langvarig. Det kan hende at noe av dosen svelges, men det bidrar minimalt til systemisk eksponering på grunn av lav vannløselighet og pre-systemisk metabolisme, noe som resulterer i en peroral biotilgjengelighet på under 1 %. Systemisk eksponering øker lineært med økt inhalert dose.

Distribusjon:

Farmakokinetikken til flutikasonpropionat er karakterisert ved høy plasmaclearance (1150 ml/min), stort distribusjonsvolum ved steady-state (omtrent 300 l) og en terminal halveringstid på omtrent 8 timer.

Graden av plasmaproteinbinding er 91 %.

Biotransformasjon:

Clearance av flutikasonpropionat fra systemisk sirkulasjon er svært rask. Den viktigste metabolismemekanismen er metabolisme til en inaktiv karboksylsyremetabolitt, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Det er dessuten funnet andre uidentifiserte metabolitter i faeces.

Eliminasjon:

Nyreclearance av flutikasonpropionat er neglisjerbar. Mindre enn 5 % av dosen utskilles i urin, hovedsakelig som metabolitter. Det meste av dosen utskilles i faeces som metabolitter og uendret legemiddel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat.

6.2 Uforlikeligheter.

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalator av plast som inneholder en OPA/Al/PVC-Al-blisterstimmel med 60 tilmålte doser med pulverblanding.

Pakningsstørrelser:

1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 10 inhalatorer som inneholder 60 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50/250 mikrogram: 13-9437

50/500 mikrogram: 13-9438

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.02.2014

Dato for siste fornyelse: 05.12.2018

10. OPPDATERINGSDATO

12.03.2021