

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Salmeterol/Fluticasone Neutec 50 míkrogrömm/500 míkrogrömm/skammt innöndunarduft, afmældir skammtar.

2. INNIHALDSLÝSING

Við hverja einstaka innöndun fæst gefinn skammtur (skammturinn sem munnstykkið losar) sem er 43 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeterólxínafoát) og 432 míkrogrömm af flútíkasónprópíónati. Þetta samsvarar mældum skammti sem er 50 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeterólxínafoát) og 500 míkrogrömm af flútíkasónprópíónati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver gefinn skammtur inniheldur u.þ.b. 13 milligrömm af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

Mótað plasttæki sem inniheldur þynnustrimil með 60 þynnum með reglulegu millibili. Hver þynna inniheldur afmældan skammt af hvítu eða beinhvítu innöndunardufti.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Astmi

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ætlað handa fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri til samfelldrar meðferðar gegn astma, þar sem notkun samsetts lyfs (langverkandi beta₂-örva og barkstera til innöndunar) á við:

- þegar ekki næst nægileg stjórn á sjúkdómnum með notkun barkstera til innöndunar og stuttverkandi beta₂-örva eftir þörfum
- eða
- þegar viðunandi stjórn á sjúkdómnum næst með notkun barkstera til innöndunar og langverkandi beta₂-örva

Langvinn lungnateppa

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ætlað til meðferðar á einkennum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með FEV₁ < 60% af áætluðu eðlilegu gildi (fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) sem hafa umtalsverð einkenni þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum og sögu um endurtekna versnun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Gera á sjúklingum ljóst að Salmeterol/Fluticasone Neutec verður að nota daglega til að ná hámarksárangri, jafnvel þótt einkenni séu ekki til staðar.

Sjúklingar skulu koma reglulega í eftirlit til læknis, þannig að skömmtun Salmeterol/Fluticasone Neutec haldist ákjósanleg og sé ekki breytt nema skv. læknisráði. **Finna þarf lægsta skammt sem nær að halda einkennum niðri. Þegar hægt er að halda einkennum niðri með lægsta styrkleika samsettu meðferðarinnar, tvisvar sinnum á dag, gæti næsta skref falist í að prófa eingöngu barkstera til innöndunar.** Einnig væri hægt að finna hæfilegan skammt af Salmeterol/Fluticasone Neutec, til notkunar einu sinni á dag, fyrir sjúklinga sem þarfnast langvirks beta₂-örva ef lækningurinn telur það nægja til þess að halda sjúkdómnum í skefjum. Ef lyfið er notað einu sinni á dag og sjúklingurinn hefur haft nætureinkenni skal lyfið notað á kvöldin en ef sjúklingurinn hefur aðallega haft einkenni á daginn skal lyfið notað á morgnana.

Sjúklingar skulu fá þann styrkleika af Salmeterol/Fluticasone Neutec sem inniheldur viðeigandi skammt af flúttikasónprópríónati m.t.t. sjúkdómsástands. Ef sjúklingur þarf á skömmtum að halda sem liggja utan ráðlagðra skammtastærða, skal ávísa viðeigandi skömmtum af beta₂-örva og/eða barkstera.

Ráðlagðir skammtar:

Astmi

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri:

- Einn skammtur með 50 míkrogrömmum af salmeteróli og 500 míkrogrömmum af flúttikasónprópríónati, tvisvar sinnum á dag.

Til reynslu má íhuga skammtímameðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec, sem upphaflega viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum og unglingum með miðlungsmikinn, þrálátan astma (skilgreint þegar sjúklingar eru með dagleg einkenni, þurfa daglega hjálparmeðferð og eru með miðlungsmikla eða alvarlega takmörkun á loftflæði) þar sem nauðsynlegt er að ná fljótt tókum á einkennum.

Í slíkum tilfellum er ráðlagður upphafsskammtur einn innöndunarskammtur af 50 míkrogrömmum af salmeteróli og 100 míkrogrömmum af flúttikasónprópríónati tvisvar sinnum á dag. Þegar tókum hefur verið náð á astmanum skal endurskoða meðferðina með tilliti til þess hvort barkstera til innöndunar einir sér nægi sjúklingnum. Mikilvægt er að fylgst sé reglulega með sjúklingum á meðan dregið er úr meðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á skýran ávinning af meðferðinni sem upphaflegri viðhaldsmeðferð, í samanburði við flúttikasónprópríónat eitt sér, þegar eitt eða tvö af skilyrðum um alvarleika vantar. Almennt eru barkstera til innöndunar fyrsta val á meðferð fyrir flesta sjúklinga.

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ekki ætlað til upphafsmeðferðar við vægum astma.

Salmeterol/Fluticasone Neutec, í styrkleikanum 50 míkrogrömmum/100 míkrogrömmum, hentar ekki fullorðnum og börnum með alvarlegan astma. Mælt er með því að hæfilegur skammtur af barksterum til innöndunar sé fundinn út áður en farið er að nota einhverja ákveðna samsetningu hjá sjúklingum með alvarlegan astma.

Börn

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ekki ætlað til notkunar handa börnum yngri en 12 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Salmeterol/Fluticasone Neutec hjá börnum yngri en 12 ára.

Langvinn lungnateppa

Fullorðnir:

- Einn skammtur með 50 míkrogrömmum af salmeteróli og 500 míkrogrömmum af flútíkasonprópíónati til innöndunar, tvisvar sinnum á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Það liggja ekki fyrir upplýsingar um notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf:

Til innöndunar.

Notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec

Salmeterol/Fluticasone Neutec þarf að nota á réttan hátt til þess að veita árangursríka meðferð. Gefa þarf öllum sjúklingum fyrirmæli um að lesa fylgiseðilinn vandlega og fylgja notkunarleiðbeiningunum sem koma fyrir í fylgiseðlinum. Heilbrigðisstarfsmaður sem ávísar lyfinu þarf að veita öllum sjúklingum þjálfun í notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec, einkum ef þeir eru að nota innöndunartækið í fyrsta skipti. Þetta er til þess að tryggja að þeir skilji hvernig nota eigi innöndunartækið á réttan hátt. -

Notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec fer fram í þremur einföldum skrefum, sem eru tilgreind hér að neðan:

1. Tækið er opnað með því að þrýsta á rauðu öryggislæsinguna og hlaðið með því að renna til fjólubláu (fyrir 50/500 míkrogramma styrkleika) munnstykkið hlífinni þar til smellur heyrir.
2. Sjúklingur þarf fyrst að anda frá sér. Munnstykkið er síðan sett í munninn og það umlukið með vörunum. Þá er hægt að anda skammtinum að sér gegnum innöndunartækið með því að anda stöðugt og djúpt að sér. Síðan er innöndunartækið fjarlægt úr munninum og sjúklingurinn þarf að halda í sér andanum í u.þ.b. 10 sekúndur eða eins lengi og honum þykir þægilegt.
3. Síðan þarf að gefa sjúklingi fyrirmæli um að anda rólega út og loka hlífinni á innöndunartækinu þannig að smellur heyrir.

Einnig skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að skola munninn eftir á með vatni og spýta því svo út og/eða burstu tennurnar eftir innöndun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Versnandi sjúkdómur

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ekki ætlað til meðhöndlunar á bráðum astmaeinkennum sem þarfnast skjót- og stuttverkandi berkjuvíkkandi lyfja. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa innöndunartæki til notkunar við bráðum astmaköstum ávallt við höndina.

Ekki á að hefja meðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec hjá sjúklingum samtímis bráðri versnun eða þegar astmaeinkenni fara mikið eða hratt vaxandi.

Alvarlegar astmatengdar aukaverkanir og versnun geta komið fyrir meðan á meðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec stendur. Sjúklingum skal ráðlagt að halda meðferð áfram en leita læknaðstoðar ef ekki næst stjórn á astmaeinkennum eða þau versna eftir að meðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec er hafin.

Aukin þörf fyrir notkun lyfja við einkennum (stuttverkandi berkjuvíkkandi lyfja), eða skert svörun við lyfjum sem notuð eru við einkennum gefur til kynna versnandi ástand og sjúklingar eiga að gangast undir lækni skoðun.

Skyndileg og hröð versnun sjúkdómsástands getur verið lífshættuleg og sjúklingurinn á strax að gangast undir lækni skoðun. Íhuga á að auka skammtinn af barksterum.

Þegar náðst hefur stjórn á astmaeinkennum má íhuga að minnka smám saman skammtinn af Salmeterol/Fluticasone Neutec. Mikilvægt er að fylgst sé reglulega með sjúklingum á meðan dregið er úr meðferð. Nota skal lægsta skammt af Salmeterol/Fluticasone Neutec sem veitir fullnægjandi verkun (sjá kafla 4.2).

Þegar vart verður við versnun hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu er venjulega mælt til þess að gefa altæka meðferð með barksterum og því skal gefa sjúklingum fyrirumáli um að leita til læknis ef einkenni versna meðan á notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec stendur.

Þegar meðferð er hætt

Meðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec skal ekki stöðva skyndilega hjá sjúklingum með astma vegna hættu á versnun. Minnka skal skammta undir eftirliti læknis. Einkenni geta einnig versnað þegar meðferð er hætt hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu og skal það vera gert undir eftirliti læknis.

Aðgát vegna tiltekinna sjúkdóma

Eins og á við um öll innöndunarlyf sem innihalda barkstera skal nota Salmeterol/Fluticasone Neutec með varúð hjá sjúklingum með virka eða óvirka lungnaberkla og sveppasýkingar, veirusýkingar eða aðrar sýkingar í öndunarvegi. Viðeigandi meðferð skal hafin tafarlaust, ef þörf krefur.

Hjarta- og æðakerfi

Mjög sjaldan getur Salmeterol/Fluticasone Neutec valdið hjartsláttartruflunum, t.d. ofanslegils-hraðslætti, aukaslögum og gáttatífi og vægri skammvinnri lækkun á kalíum í sermi við stóra meðferðarskammta. Gæta skal varúðar við notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- eða æðasjúkdóma eða hjartsláttartruflanir og hjá sjúklingum með sykursýki, ofvirkan skjaldkirtil, óleiðréttan kalíumskort eða sjúklingum með sögu um lág kalíumgildi í sermi

Blóðsykurshækkun

Örsjaldan hefur verið greint frá hækkun blóðsykursgilda (sjá kafla 4.8) og þarf að hafa þetta í huga þegar lyfinu er ávísað til sjúklinga með sögu um sykursýki.

Óvæntur berkjukrampi

Eins og við meðferð með öðrum innöndunarlyfjum getur komið fram óvæntur berkjukrampi með auknum blísturshljóðum við öndun og mæði strax eftir notkun lyfsins. Óvæntur berkjukrampi svarar skjótverkandi berkjuvíkkandi lyfjum og skal strax meðhöndlaður. Stöðva skal notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec strax, skoða sjúklinginn og hefja aðra meðferð eftir þörfum.

Beta₂-adrenviðtakaörvar

Greint hefur verið frá lyfjafræðilegum aukaverkunum meðferðar með beta₂-örvum, svo sem skjálfta,

hjartsláttarónotum og höfuðverk, en þær eru yfirleitt skammvinnar og minnka við reglubundna notkun.

Hjálparefni

Salmeterol/Fluticasone Neutec inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Altæk áhrif barkstera

Barksterar til innöndunar, sérstaklega þegar þeir eru notaðir í stórum skömmtum í lengri tíma, geta valdið altækum aukaverkunum. Mun minni líkur eru á þessum einkennum en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. Cushingsheilkenni, einkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, beinþynning, drer í auga og gláka og enn sjaldnar mismunandi geðræn einkenni eða áhrif á á hegðun, þ. á m. skynhreyfiofþvirkni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni (aðallega hjá börnum) (sjá undirkaflann Börn hér á eftir varðandi upplýsingar um altæk áhrif barkstera til innöndunar hjá börnum og unglingum). **Þess vegna er mikilvægt að skoða sjúklinginn reglulega og að finna lægsta skammt af barksterum til innöndunar sem nægir til að halda niðri einkennum astma.**

Starfsemi nýrnahettna

Langvarandi meðhöndlun sjúklinga með barksterum til innöndunar í stórum skömmtum getur leitt til bælingar á starfsemi nýrnahettna og bráðrar nýrlabilunar (adrenal crisis). Einstökum tilfellum með bælingu á starfsemi nýrnahettna og bráðri nýrlabilun hefur einnig verið lýst með skömmtum flúttíkasonprópíónats á bilinu 500 til innan við 1.000 míkrógrömm. Aðstæður sem geta komið af stað bráðri nýrlabilun eru meðal annars áverkar, skurðaðgerðir, sýking eða skyndileg minnkun skammta. Greinileg einkenni eru yfirleitt óljós og geta verið meðal annars lystarleysi, kvíðverkir, þyngdartap, þreyta, höfuðverkur, ógleði, uppköst, lágþrýstingur, skert meðvitund, lækkaður blóðsykur og flog. Íhuga ber að gefa til viðbótar barkstera á álagstímum eða við fyrirhugaðar skurðaðgerðir.

Ávinningurinn af meðferð með flúttíkasonprópíónati til innöndunar ætti að draga úr þörfinni á sterum til inntöku, en hættan á skertri nýrnahettustarfsemi getur varað í töluverðan tíma hjá sjúklingum sem færðir eru af sterum til inntöku. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá þessum sjúklingum og hafa reglulegt eftirlit með starfsemi nýrnahettubarkar. Sjúklingar sem áður hafa þurft að nota háa skammta af barksterum í bráðatilfellum eru einnig í hættu. Þessa hættu á síðbúinni bælingu á nýrnahettustarfsemi á einnig að hafa í huga í neyðartilfellum og við vissar aðstæður sem líklegar eru til að valda streitu og íhuga verður viðeigandi barksterameðferð. Þörf getur verið á ráðleggingum sérfræðings á umfangi nýrnahettuýrnunar áður en gripið er til viðeigandi ráðstafana.

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Aukin tíðni lungnabólgu hefur komið fram hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar, þar með talin lungnabólga sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús. Nokkrar vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með auknum skömmtum af sterum en ekki hefur verið sýnt fram á það með sannfærandi hætti í öllum rannsóknum.

Ekki liggja fyrir neinar óyggjandi klínískar vísbendingar um að hætta á lungnabólgu sé mismunandi mikil á milli lyfja sem innihalda barkstera til innöndunar.

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga líkjast oft versnun langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru meðal annars reykingar, hækkandi aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) og alvarleg langvinn lungnateppa.

Milliverkanir við önnur lyf

Rítónavír getur aukið verulega þéttni flútikasónprópiónats í plasma. Því á að forðast samhliðanotkun nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hættan á altækum aukaverkunum barkstera. Það er einnig aukið hættu á altækum aukaverkunum þegar flútikasónprópiónat er notað samhliða öðrum öflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun altækt verkandi (systemic) ketókónazóls eykur marktækt altæka útsetningu fyrir salmeteróli. Þetta getur leitt til aukinnar tíðni altækra aukaverkana (systemic) (t.d. lengingar á QTc - bili og hjartsláttarónota). Vegna þessa skal forðast samhliðameðferð með ketókónazóli eða öðrum öflugum CYP3A4-hemlum, nema ávinningurinn sé meiri en hugsanlega aukið hættu á altækum aukaverkunum vegna salmeterólmeðferðar (sjá kafla 4.5).

Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta hugsanlegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Börn

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ekki ráðlagt til notkunar fyrir börn yngri en 12 ára (sjá kafla 4.2).

Unglingar < 16 ára sem taka stóra skammta af flútikasóni (yfirleitt ≥ 1000 míkrog/dag) geta verið í sérstakri hættu. Altæk áhrif geta komið fyrir, sérstaklega ef notaðir eru stórir skammtar í langan tíma. Hugsanleg atæk áhrif eru m.a. Cushingsheilkenni, einkenni sem líkjast Cushingsheilkenni, nýrnahettubæling, bráð nýrnahettubíun og vaxtartruflun hjá börnum og unglíngum og enn sjaldnar mismunandi geðræn einkenni eða áhrif á hegðun, þ. á m. skynhreyfiofvirkni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni. Íhuga skal að vísa barninu eða unglíngnum til sérfræðings í öndunarvandamálum barna.

Mælt er með reglulegu eftirliti með hæð unglínga sem fá langtímameðferð með barksterum til innöndunar. **Nota skal minnsta skammtinn sem nægir til að viðhalda góðri stjórni á astma.**

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Beta-adrenvirkir blokkar geta veikt eða hindrað áhrif salmeteróls. Forðast ber notkun bæði sérhæfðra og ósérhæfðra beta-blokka nema þörfin fyrir þá sé mjög brýn. Meðferð með beta₂-örvum getur hugsanlega valdið alvarlegri blóðkalíumlækkun. Gæta skal sérstakrar varúðar ef um bráðan, alvarlegan astma er að ræða vegna þess að þessi áhrif geta aukist við samhliðameðferð með xantínafleiðum, sterum og þvagræsilyfjum.

Samhliðanotkun annarra beta-adrenvirkra lyfja getur hugsanlega valdið samlegðaráhrifum.

Flútikasónprópiónat

Undir eðlilegum kringumstæðum fæst mjög lág þéttni flútikasónprópiónats í plasma eftir innöndun lyfsins, vegna verulegra umbrota við fyrstu umferð um lifur og mikillar altækrar úthreinsunar fyrir tilstilli cýtókróms CYP 3A4 í meltingarvegi og lifur. Því er ólíklegt að klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir fyrir tilstilli flútikasónprópiónats komi fram.

Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu flútikasónprópiónat nefúðalyf, olli rítónavír (mjög öflugur cýtókróm CYP 3A4-hemill) 100 mg tvisvar sinnum á dag, nokkur hundruðfaldri hækkun á þéttni flútikasónprópiónats í plasma, sem leiddi til umtalsverðrar lækkunar á þéttni kortisóls í sermi.

Upplýsingar um þessa milliverkun fyrir flútikasónprópíónat til innöndunar liggja ekki fyrir en gert er ráð fyrir umtalsverðri hækkun á gildum flútikasónprópíónats í plasma. Greint hefur verið frá tilfellum Cushingsheilkennis og bælingar á nýrnahettum. Samhliðanotkun þessara lyfja á að forðast nema ávinningurinn vegi þyngra en hættan á altækum aukaverkunum barkstera.

Í lítilli rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli ketókónazól, CYP3A-hemill með heldur vægari verkun, 150 % aukningu á útsetningu fyrir flútikasónprópíónati eftir stakan skammt til innöndunar. Þetta leiddi til meiri lækkunar á þéttni kortisóls í plasma en með flútikasónprópíónati einu sér. Einnig er búist við að samhliðanotkun með öðrum öflugum CYP3A-hemlum, eins og ítrakónazóli eða lyfjum sem innihalda cobistat og miðlungsoflugum CYP3A4-hemlum svo sem erýtrómýcín, auki altæka útsetningu fyrir flútikasónprópíónati og hættu á altækum aukaverkunum. Forðast á þessar samsetningar nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg aukin hætta á altækum aukaverkunum barkstera og í hverju tilviki þarf að fylgjast með sjúklingum með tilliti til altækra aukaverkana barkstera.

Salmeteról

Öflugir CYP3A4-hemlar

Samhliðagjöf ketókónazóls (400 mg til inntöku einu sinni á dag) og salmeteróls (50 míkrogrömm til innöndunar tvisvar sinnum á dag), hjá 15 heilbrigðum sjálfboðaliðum í 7 daga, olli marktækri aukningu á útsetningu fyrir salmeteróli í plasma (1,4-faldri hækkun á C_{max} og 15-faldri aukningu á AUC).

Þetta getur leitt til aukinnar tíðni annarra altækra aukaverkana vegna salmeterólmeðferðar (t.d. lengingar á QTc-bili og hjartsláttarónótum), í samanburði við meðferð með salmeteróli eða ketókónazóli einum sér (sjá kafla 4.4).

Ekki sáust klínískt marktæk áhrif á blóðþrýsting, hjartsláttartíðni, blóðsykursgildi og blóðkalíumgildi. Samhliðagjöf ketókónazóls jók hvorki helmingunartíma brotthvarfs fyrir salmeteról né uppsöfnun á salmeteróli við endurtekna skammta.

Forðast skal samhliðameðferð með ketókónazóli, nema ávinningurinn sé meiri en hugsanlega aukin hætta á altækum aukaverkunum vegna salmeterólmeðferðar. Líklegt er að sambærileg hætta sé á milliverkunum við aðra öfluga CYP3A4-hemla (t.d. ítrakónazól, telitrómýcín, rítónavír).

Miðlungsoflugir CYP3A4-hemlar

Samhliðagjöf erýtrómýcíns (500 mg til inntöku þrisvar á dag) og salmeteróls (50 míkrogrömm til innöndunar tvisvar sinnum á dag), hjá 15 heilbrigðum sjálfboðaliðum í 6 daga, leiddi til lítillar en þó ekki tölfraðilega marktækrar aukningar á útsetningu fyrir salmeteróli (1,4-föld hækkun á C_{max} og 1,2-föld aukning á AUC). Samhliðagjöf erýtrómýcíns tengdist ekki neinum alvarlegum aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum. Í dýrarrannsóknnum hafa hins vegar engin áhrif komið fram á frjósemi vegna salmeteróls eða flútikasónprópíónats.

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að salmeteról eða flútikasónprópíónat valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun eftir gjöf beta₂-adrenvirkra lyfja og sykurstera (sjá kafla 5.3).

Gjöf Salmeterol/Fluticasone Neutec á meðgöngu skal einungis íhuga þegar væntanlegur ávinningur fyrir móður er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Við meðferð hjá barnshafandi konum skal nota minnsta skammt af flúttikasónprópiónati sem nægir til að halda astmaeinkennum í skefjum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort salmeteról og flúttikasónprópiónat skiljast út í brjóstmjólk.

Rannsóknir hafa sýnt að salmeteról og flúttikasónprópiónat, sem og umbrotsefni þeirra, skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Salmeterol/Fluticasone Neutec hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisatriðum

Vegna þess að Salmeterol/Fluticasone Neutec inniheldur salmeteról og flúttikasónprópiónat má búast við aukaverkunum af sömu gerð og vægi og af hvoru lyfinu fyrir sig. Ekki eru nein tilfelli frekari aukaverkana þegar lyfin eru gefin samtímis.

Aukaverkanir sem hafa verið tengdar notkun salmeteróls/flúttikasónprópiónats eru taldar upp hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðnin var fengin frá niðurstöðum úr klínískum rannsóknum. Ekki var tekið tillit til tíðni vegna lyfleysu.

Líffærakerfi	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sveppasýking í munni og hálsi	Algengar
	Lungnabólga (hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu)	Algengar ^{1,3,5}
	Berkjubólga	Algengar ^{1,3}
	Sveppasýking í vélinda	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum:	
	Ofnæmisviðbrögð í húð	Sjaldgæfar
	Ofnæmisjúgur ((angioedema) aðallega í andliti og munnholi)	Mjög sjaldgæfar
	Einkenni frá öndunarferum (mæði)	Sjaldgæfar
	Einkenni frá öndunarferum (berkjukrampi)	Mjög sjaldgæfar
	Bráðaofnæmi þ.m.t. ofnæmislost	Mjög sjaldgæfar
Innkirtlar	Cushingsheilkenni, einkenni sem líkjast Cushingsjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, seinkun á vexti barna og unglinga, beinþynning	Mjög sjaldgæfar ⁴

Efnaskipti og næring	Kalíumskortur	Algengar ³
	Hækkun blóðsykurs	Sjaldgæfar ⁴
Geðræn vandamál	Kvíði	Sjaldgæfar
	Svefntruflanir	Sjaldgæfar
	Hegðunarbreytingar, þ.m.t. skynhreyfiofyrirvirgni og þirringur (einkum hjá börnum)	Mjög sjaldgæfar
	Þunglyndi, árásgirni (aðallega hjá börnum)	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar ¹
	Skjálfti	Sjaldgæfar
Augu	Drer	Sjaldgæfar
	Gláka	Mjög sjaldgæfar ⁴
	Þokusýn	Tíðni ekki þekkt ⁴
Hjarta	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar
	Hjartsláttartruflanir (þ.m.t. ofanslegilshraðsláttur og aukaslög).	Mjög sjaldgæfar
	Gáttatif	Sjaldgæfar
	Hjartaöng	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksþólga	Mjög algengar ^{2,3}
	Erting í hálsi	Algengar
	Hæsi/raddtruflanir	Algengar
	Skútabólga	Algengar ^{1,3}
	Óvæntur berkjukrampi	Mjög sjaldgæfar ⁴
Húð og undirhúð	Marblettir	Algengar ^{1,3}
Stoðkerfi og bandvefur	Sinadráttur (muscle cramps)	Algengar
	Brot í tengslum við áverka	Algengar ^{1,3}
	Liðverkir	Algengar
	Vöðvaverkir	Algengar

1. Algeng aukaverkun vegna lyfleysu
2. Mjög algeng aukaverkun vegna lyfleysu
3. Tilkynningar yfir 3 ár í rannsókn á langvinnri lungnateppu
4. Sjá kafla 4.4
5. Sjá kafla 5.1

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lyfjafræðilegar aukaverkanir beta₂-örva, svo sem skjálfti, hjartsláttarónot og höfuðverkur hafa komið fram, en hafa yfirleitt verið tímabundnar og minnkað við reglubundna meðferð.

Eins og við meðferð með öðrum innöndunarlyfjum getur komið fram óvæntur berkjukrampi með auknum blísturshljóðum við öndun og mæði strax eftir notkun lyfsins. Óvæntur berkjukrampi svarar skjótverkjandi berkjuvíkkandi lyfjum og skal strax meðhöndlaður. Stöðva skal notkun Salmeterol/Fluticasone Neutec strax, skoða sjúklinginn og hefja aðra meðferð eftir þörfum.

Vegna flúttikasónprópíónatþáttarins geta hæsi og sveppasýking í munni og hálsi, og mjög sjaldan í

vélinda, komið fram hjá sumum sjúklingum. Hægt er að draga úr bæði hæsi og tíðni sveppasýkinga með því að skola munninn með vatni og/eða burstu tennurnar, eftir notkun lyfsins. Einkenni sveppasýkingar í munni og hálsi er hægt að meðhöndla með staðbundinni sveppalyfjameðferð, samhliða notkun á Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Börn

Hugsanlegar altækar aukaverkanir eru m.a. Cushingsheilkenni, einkenni sem líkjast Cushingsjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi og seinkun á vexti barna og unglunga (sjá kafla 4.4). Börn gætu einnig fundið fyrir kvíða, svefntruflunum og hegðunarbreytingum, þ.m.t. ofvirkni og pirringi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar varðandi ofskömmtun með Salmeterol/Fluticasone Neutec eru fyrirhagðandi úr klínískum rannsóknum. Upplýsingar um ofskömmtun virku efnanna tveggja fylgja hins vegar hér fyrir neðan:

Salmeteról

Teikn og einkenni ofskömmtunar með salmeteróli eru sundl, aukinn slagbilsþrýstingur, skjálfti, höfuðverkur og hraðtaktur. Ef hætta þarf notkun á Salmeterol/Fluticasone Neutec vegna ofskömmtunar á beta-örvandi hluta lyfsins, þarf að íhuga viðeigandi sterameðferð í staðinn. Þar að auki getur kalíumskortur komið fram og því skal hafa eftirlit með kalíumgildum í sermi. Íhuga á kalíumgjöf.

Flútíkasónprópríónat

Bráð: Innöndun stærri en ráðlagðra skammta af flútíkasónprópríónati getur leitt til tímabundinnar bælingar á nýrnahettustarfsemi. Þetta krefst ekki neyðarviðbragða vegna þess að nýrnahettustarfsemin nær sér á strik innan fárra daga, eins og mælingar á kortisólgildum í plasma sýna.

Langvinn ofskömmtun flútíkasónprópríónats til innöndunar: Hafa skal eftirlit með starfsemi nýrnahettna og meðferð með altækum barksterum getur verið nauðsynleg. Þegar jafnvægi er náð skal halda meðferð áfram með barkstera til innöndunar í ráðlögðum skammti. Sjá kafla 4.4 varðandi hættu á bælingu á starfsemi nýrnahettna.

Hvort sem um er að ræða bráða eða langvinna ofskömmtun með flútíkasónprópríónati skal halda áfram meðferð með Salmeterol/Fluticasone Neutec í hæfilegum skömmtum til meðferðar á einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Adrenvirk lyf í blöndu með barksterum eða öðrum lyfjum en andkólínvirkum lyfjum.

ATC-flokkur: R03AK06

Verkunarháttur og lyfhrif

Salmeterol/Fluticasone Neutec inniheldur salmeteról og flúttikasónprópiónat sem verka á mismunandi hátt. Fjallað er um verkunarhátt hvors lyfs fyrir sig hér fyrir neðan:

Salmeteról:

Salmeteról er sérhæft, langverkandi (12 klst.), beta₂-örvandi lyf með langa hliðarkeðju, sem tengist viðtakanum á stað mjög nálægt virka hlutanum (*exo-site*).

Berkjuvíkkandi áhrif salmeteróls vara lengur, eða í a.m.k. 12 klukkustundir, en við ráðlagða skammta algengra stuttverkandi beta₂-örvandi lyfja.

Flúttikasónprópiónat:

Flúttikasónprópiónat til innöndunar í ráðlögðum skömmtum hefur bólgueyðandi (barkstera-) áhrif í lungum, sem leiða til vægari astmaeinkenna. Sjaldgæfara er að astmaeinkenni versni og aukaverkanir eru minni en við notkun altækra barkstera.

Verkun og öryggi

Rannsóknirnar sem lýst er hér fyrir neðan (GOAL, TORCH og SMART) voru framkvæmdar með þessari föstu skammtasamsetningu, salmeterólxínafoati og flúttikasónprópiónati, en á lyfi sem áður hafði fengið markaðsleyfi; þær rannsóknir sem lýst er voru ekki framkvæmdar með Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Klínískar rannsóknir á salmeteróli/flúttikasónprópiónati og astma

Í 12 mánaða rannsókn (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) hjá 3.416 sjúklingum, fullorðnum og unglingum, með þrálátan astma, voru borin saman öryggi og verkun meðferðar með salmeteróli/flúttikasónprópiónati annars vegar og barksterum til innöndunar einum sér hins vegar, til þess að ákvarða hvort hægt væri að ná fram markmiðum varðandi stjórnun einkenna. Meðferðin var aukin stig af stigi á 12 vikna fresti þar til ***fullkominni stjórn* eða hæsta ráðlagða skammti rannsóknarlyfsins var náð. GOAL sýndi fram á að fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með salmeteróli/flúttikasónprópiónati náðu stjórn á astmaeinkennum en þeir sem fengu eingöngu barkstera til innöndunar og þessari stjórn var náð við lægri skammt barkstera.

**Góð stjórn á astma* náðist fyrr með salmeteróli/flúttikasónprópiónati en þegar eingöngu voru notaðir barkstera til innöndunar. Tíminn sem það tók 50 % sjúklinga að ná fyrstu heilu vikunni með *góðri stjórn* var 16 dagar hjá þeim sem fengu salmeteról/flúttikasónprópiónat í samanburði við 37 daga hjá þeim sem fengu barkstera til innöndunar eina sér. Í undirhópi, hjá astmasjúklingum sem aldrei höfðu fengið barksterameðferð áður, tók 16 daga að ná heilli viku með *góðri stjórn* hjá þeim sem fengu salmeteról/flúttikasónprópiónat en 23 daga hjá þeim sem fengu eingöngu barkstera.

Heildarniðurstöður rannsóknarinnar voru:

Prósenthlutfall sjúklinga sem náði *góðri stjórn (GS) og **fullkominni stjórn (FS) á einkennum astma á 12 mánaða tímabili				
Meðferð áður en rannsókn hófst	Salmeteról/FP		FP	
	GS	FS	GS	FS
Engir barkstera til innöndunar (eingöngu stuttverkandi beta ₂ -örva, SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Barkstera til innöndunar í lágum skömmtum (≤ 500 míkrogrömm BDP eða samsvarandi/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Barkstera til innöndunar í miðlungsskömmtum (> 500 til 1.000 míkrogrömm BDP eða samsvarandi/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samanteknar niðurstöður meðferðarstiganna þriggja	71 %	41 %	59 %	28 %

* Góð stjórn á einkennum astma; 2 eða færri dagar með einkennastig hærra en 1 (einkennastig 1 er skilgreint sem „einkenni í eitt stutt tímabil yfir daginn“), notkun stuttverkandi beta₂-örva í 2 eða færri daga og allt að 4 sinnum/viku, 80% eða meira af áætluðu hámarksútdöndunarflæði að morgni, ekki vaknað að nóttu, einkenni versna ekki og engar aukaverkanir er leiða til

breytinga á meðferð.

**Fullkomin stjórn á einkennum astma; engin einkenni, engin notkun stuttverkandi beta₂-örva, 80% eða meira af áætluðu hámarksútöndunarflæði að morgni, ekki vaknað að nóttu, einkenni versna ekki og engar aukaverkanir er leiða til breytinga á meðferð.

Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til þess að salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/100 míkrogrömm tvisvar sinnum á dag geti hentað sem upphafleg viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikinn, þrálátan astma þar sem nauðsynlegt er talið að ná fljótt stjórn á einkennum (sjá kafla 4.2)

Í tvíblindri, slembaðri rannsókn, með samsíða hópum, hjá 318 sjúklingum ≥ 18 ára, með þrálátan astma, var lagt mat á öryggi og þol við gjöf tveggja skammta af salmeteróli/flútíkasónprópiónati til innöndunar, tvisvar sinnum á dag (tvöfaldur skammtur), í tvær vikur. Rannsóknin sýndi, fyrir hvern styrkleika af salmeteróls/flútíkasónprópiónats, að tvöföldun skammta, í allt að 14 daga, fylgir örli til aukning á tíðni aukaverkana vegna beta-örvunar (skjálfti; 1 sjúklingur [1 %] á móti 0, hjartsláttarótt; 6 [3 %] á móti 1 [<1 %], vöðvakrampar; 6 [3 %] á móti 1 [<1 %]) og svipuð tíðni aukaverkana vegna barkstera til innöndunar (t.d. sveppasýking í munni; 6 [6 %] á móti 16 [8 %], hæsi; 2 [2 %] á móti 4 [2 %]), í samanburði við einn skammt til innöndunar tvisvar sinnum á dag. Taka á tillit til þessarar örli til aukningar á aukaverkunum tengdum beta-örvun þegar lækni rúgar tvöföldun skammta hjá fullorðnum sjúklingum, sem þarfnast tímabundinnar (í allt að 14 daga) viðbótar meðferðar með barksterum til innöndunar.

Klínískar rannsóknir á salmeteróli/flútíkasónprópiónati gegn langvinnri lungnateppu

TORCH var rannsókn sem stóð yfir í 3 ár, gerð til að meta áhrif meðferðar með salmeteról/flútíkasónprópiónat innöndunardufti 50/500 míkrogrömmum tvisvar á dag, salmeteról innöndunardufti 50 míkrogrömmum tvisvar á dag, flútíkasónprópiónati (FP) innöndunardufti 500 míkrogrömmum tvisvar á dag og lyfleysu, á dauðsföllum af öllum orsökum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu. Sjúklingum með langvinna lungnateppu, sem í upphafi (fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) voru með FEV₁ < 60 % af áætluðu eðlilegu gildi, var slembiræðið tvíblind í lyfjameðferð. Meðan á rannsókninni stóð var venjubundin meðferð við lungnateppu leyfð, fyrir utan aðra innandaða barkstera, langverkandi berkjavíkkandi lyf og langtímanotkun barkstera með altæka verkun. Lifun eftir 3 ár var ákvörðuð fyrir alla sjúklinga, óháð því hvort rannsóknarlyfjameðferð hafði verið hætt. Meginendapunkturinn var fækkun dauðsfalla af öllum orsökum, eftir 3 ár, fyrir salmeteról/flútíkasónprópiónat borið saman við lyfleysu.

	Lyfleysa N = 1524	Salmeteról 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeteról/flútík asónprópiónat 50/500 N = 1533
Dauðsföll af öllum orsökum eftir 3 ár				
Fjöldi dauðsfalla (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Áhættuhlutfall miðað við lyfleysu (öryggismörk) p-gildi	Á ekki við	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
Áhættuhlutfall flútíkasónprópiónat/salmeteról 50/500 miðað við einstök innihaldsefni (öryggismörk) p-gildi	Á ekki við	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Á ekki við

¹ P-gildi ekki marktækt eftir leiðréttingu fyrir 2 milligreiningum á samanburði á meginvirkni frá log-raðgreiningu, lagskiptri eftir reykingastöðu

Tilhneiging var til aukinnar lifunar hjá einstaklingum sem fengu meðferð með salmeteróli/flútíkasónprópiónati í 3 ár, í samanburði við lyfleysu, en niðurstöðurnar náðu þó ekki tölfraðilega marktæku gildi, $p \leq 0,05$.

Hundraðshluti sjúklinga sem lést innan 3 ára, af orsökum tengdum langvinnri lungnateppu, var 6 % fyrir lyfleysu, 6,1 % fyrir salmeteról, 6,9 % fyrir flúttikasónprópiónat og 4,7 % fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat.

Meðalfjöldi tilvika á ári, af miðlungsmikilli til alvarlegri versnun, minnkaði umtalsvert með salmeteróli/flúttikasónprópiónati í samanburði við meðferð með salmeteróli, flúttikasónprópiónati og lyfleysu (meðaltíðni í hópnum sem fékk salmeteról/flúttikasónprópiónat var 0,85 borið saman við 0,97 í salmeterólhópnum, 0,93 í flúttikasónprópiónat-hópnum og 1,13 í lyfleysuhópnum). Þetta þýðir lækkun í tíðni tilvika af miðlungsmikilli til alvarlegri versnun um 25 % (95% öryggismörk: 19% til 31 %; $p < 0,001$) borið saman við lyfleysu, 12 % borið saman við salmeteról (95% öryggismörk: 5 % til 19%, $p = 0,002$) og 9 % borið saman við flúttikasónprópiónat (95 % öryggismörk: 1% til 16 %, $p = 0,024$).

Salmeteról og flúttikasónprópiónat draga marktækt úr tíðni versunar í samanburði við lyfleysu, salmeteról um 15 % (95 % öryggismörk: 7 % til 22 %; $p < 0,001$) og flúttikasónprópiónat um 18 % (95 % öryggismörk: 11% til 24 %; $p < 0,001$).

Heilsufarsleg gæði lífs, mæld samkvæmt „St George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) jukust í öllum meðferðum með virku efni, í samanburði við lyfleysu. Meðalbæting yfir 3 ár fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat, í samanburði við lyfleysu, var $-3,1$ eining (95% öryggismörk: $-4,1$ til $-2,1$; $p < 0,001$), $-2,2$ einingar ($p < 0,001$) borið saman við salmeteról og $-1,2$ einingar ($p = 0,017$) borið saman við flúttikasónprópiónat. Lækkun um 4 einingar er talin hafa klíníska þýðingu.

Áætlaðar líkur á því að lungnabólga væri tilkynnt sem aukaverkun á 3 ára tímabili, var 12,3 % fyrir lyfleysu, 13,3 % fyrir salmeteról, 18,3 % fyrir flúttikasónprópiónat og 19,6 % fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat (áhættuhlutfall fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat á móti lyfleysu: 1,64, 95 % öryggismörk: 1,33 til 2,01, $p < 0,001$).

Engin aukning varð í dauðsföllum tengdum lungnabólgu; dauðsföll meðan á meðferð stóð, sem talin voru orsakast af lungnabólgu, voru 7 fyrir lyfleysu, 9 fyrir salmeteról, 13 fyrir flúttikasónprópiónat og 8 fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat. Enginn marktækur munur var á líkum á beinbrotum (5,1 % lyfleysa, 5,1 % salmeteról, 5,4 % flúttikasónprópiónat og 6,3 % salmeteról/flúttikasónprópiónat; áhættuhlutfall fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat á móti lyfleysu: 1,22, 95 % öryggismörk: 0,87 til 1,72, $p = 0,248$).

Klínískar rannsóknir, með samanburð við lyfleysu, yfir 6 og 12 mánaða tímabil, hafa sýnt að samfelld notkun á salmeteróli/flúttikasónprópiónati 50/500 míkrog bætir lungnastarfsemi og dregur úr mæði og notkun bráðalyfja.

Rannsóknir SCO40043 og SCO100250 voru slembaðar, tvíblindar endurtekningarrannsóknir með samsíðahópum þar sem salmeteról/flúttikasónprópiónat 50/250 míkrog tvisvar sinnum á dag (skammtur sem ekki er samþykktur fyrir meðferð langvinnrar lungnateppu), var borið saman við salmeteról 50 míkrog tvisvar sinnum á dag, hvað varðar áhrif á árstíðni miðlungsalvarlegra til alvarlegra versnana, hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu, áætlað FEV₁ innan við 50 % og sögu um versnanir. Miðlungsalvarlegar/alvarlegar versnanir voru skilgreindar sem versnun einkenna sem krafðist meðferðar með barksterum til inntöku og/eða sýklalyfjum eða innlagnar sjúklings á sjúkrahús.

Fyrir rannsóknirnar var 4 vikna undirbúningstímabil þar sem allir þátttakendur fengu opna meðferð með salmeteróli/flúttikasónprópiónati 50/250 til að staðla lyfjafræðilega meðferð við langvinnri lungnateppu og ná sjúkdómnum í jafnvægi áður en slembiraðað var á blindan hátt í rannsóknarlyfjameðferðina í 52 vikur. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 á salmeteról/flúttikasónprópiónat 50/250 ($n = 776$ sem ráðgert var að meðhöndla) eða salmeteról ($n = 778$ alls sem ráðgert var að meðhöndla). Áður en undirbúningur hófst héttu þátttakendur notkun lyfjanna sem þeir voru á fyrir vegna langvinnrar lungnateppu, fyrir utan skjótvirk berkjuvíkkandi lyf. Samhliða notkun langvirkra, berkjuvíkkandi lyfja til innöndunar (beta₂-örva og andkólínvirkra), ípratrópium/salbútamól-samsetninga, beta₂-örva til inntöku og lyfja sem innihéldu teófillín, var ekki leyfð á meðferðartímanum. Barksterar til inntöku og sýklalyf voru leyfð til bráðameðferðar við

versnun langvinnrar lungnateppu, samkvæmt sérstökum notkunarleiðbeiningum. Þátttakendur notuðu salbútamól eftir þörfum meðan á rannsóknunum stóð.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að meðferð með salmeteróli/flútíkasónprópiónati 50/250 leiddi til marktækt lægri árstíðni miðlungsalvarlegra/alvarlegra versnana á langvinnri lungnateppu borið saman við salmeteról (SCO40043: 1,06 (salmeteról/flútíkasónprópiónat) og 1,53 (salmeteról) á einstakling á ári, tíðnihlutfall 0,70, 95% CI: 0,58 til 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 (salmeteról/flútíkasónprópiónat) og 1,59 (salmeteról) á einstakling á ári, tíðnihlutfall 0,70, 95 % CI: 0,58 til 0,83, $p < 0,001$). Niðurstöður fyrir annars stigs breytur við mat á verkun (tíminn að fyrstu miðlungsalvarlegu/alvarlegu versnun, árstíðni versnana sem kröfðust barkstera til inntöku og FEV₁ fyrir morgunskammtinn (eftir miðnætti)) voru marktækt betri fyrir salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag en salmeteról. Aukaverkanir voru svipaðar fyrir utan hærri tíðni lungnabólgu og þekktra staðbundinna aukaverkana (hvítuveppasýkinga og raddtruflana) hjá hópnum sem fékk salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag, borið saman við salmeteról. Lungnabólgutengd tilvik voru tilkynnt hjá 55 (7 %) í hópnum sem fékk salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag og 25 (3 %) í salmeterólhópnum. Þessi aukna tíðni lungnabólgutilkynninga með salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/250 míkróg tvisvar sinnum á dag virðist vera af svipaðri stærðargráðu og tíðni tilkynninga eftir meðferð með salmeteról/flútíkasónprópiónat 50/500 míkróg tvisvar sinnum á dag í TORCH.

Astmi

SMART-rannsóknin (The Salmeteról Multi-center Asthma Research Trial)

SMART-rannsóknin var fjölsetra 28-vikna bandarísk rannsókn þar sem öryggi salmeteróls miðað við lyfleysu var metið sem viðbót við venjubundna meðferð hjá fullorðnum og unglingum. Þótt enginn marktækur munur væri á aðalendapunkti á sameinuðum fjölda öndunartengdra dauðsfalla og öndunartengdra lífshættulegra tilvika sýndi rannsóknin marktæka aukningu á astmatengdum dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu salmeteról (13 dauðsföll hjá 13.176 sjúklingum sem fengu salmeteról og 3 dauðsföll hjá 13.179 sjúklingum sem fengu lyfleysu). Rannsóknin var ekki gerð til að meta áhrif samhliðanotkunar innöndunarstera og aðeins 47 % þátttakenda greindi frá notkun stera til innöndunar í upphafi.

Öryggi og verkun salmeteról-FP (flútíkasónprópiónat) miðað við FP eingöngu við astma

Tvær fjölsetra 26 vikna rannsóknir þar sem gerður var samanburður á öryggi og verkun salmeteról-FP og FP eingöngu, önnur hjá fullorðnum og unglingum (AUSTRI rannsókn) og hin hjá börnum 4-11 ára (VESTRI rannsókn). Í báðum rannsóknunum voru þátttakendur með meðalalvarlegan eða alvarlegan viðvarandi astma með sögu um astmatengda sjúkrahúsinnlögn eða versnun astma árið áður. Meginmarkmið hvorrar rannsóknar var að ákvarða hvort viðbót LABA (langvirkandi berkjuvíkkandi lyf) við meðferð með innöndunarsterum (salmeteról-FP) væri jafngild (non-inferior) sterum til innöndunar (FP) eingöngu með tilliti til hættu á alvarlegum astmatengdum tilvikum (astmatengd sjúkrahúsinnlögn, barkapræðing og dauðsfall). Aukamarkmið þessara rannsókna með tilliti til verkunar var að meta hvort stera til innöndunar/LABA (salmeteról-FP) væru betra en meðferð með sterum til innöndunar eingöngu (FP) með tilliti til verulegrar versnunar astma (skilgreint sem versnun astma sem krefst notkunar altækra stera í minnst 3 daga eða innlögn á sjúkrahús eða bráðamóttöku vegna astma sem krefst notkunar altækra stera).

Alls 11.679 einstaklingar fengu meðferð samkvæmt slembivali í AUSTRI rannsókninni og 6.208 í VESTRI rannsókninni. Aðalendapunkti með tilliti til öryggis, þ.e. jafngildi, var náð í báðum rannsóknunum (sjá töflu hér á eftir).

Alvarleg astmatengd tilvik í 26 vikna AUSTRI og VESTRI rannsóknunum

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteról-FP (n = 5.834)	FP eingöngu (n = 5.845)	Salmeteról-FP (n = 3.107)	FP eingöngu (n = 3.101)
Samsettur endapunktur (astmatengd sjúkrahusinnlögn, barkapræðing eða dauðsfall)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeteról-FP/FP áhættuhlutfall (95 % CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Dauðsfall	0	0	0	0
Astmatengd sjúkrahusinnlögn	34	33	27	21
Barkapræðing	0	2	0	0

^a Ef mat á efri 95 % öryggismörkum fyrir hlutfallslega áhættu var minna en 2,0 var sýnt fram á jafngildi.

^b Ef mat á efri 95 % öryggismörkum fyrir hlutfallslega áhættu var minna en 2,675 var sýnt fram á jafngildi.

Hvað varðar aukaverkunarendapunkt sást stytting tíma fram að fyrstu versnun astma fyrir salmeteról-FP miðað við FP í báðum rannsóknunum, sem þó var eingöngu tölfræðilega marktækt í AUSTRI rannsókninni:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteról-FP (n = 5.834)	FP eingöngu (n = 5.845)	Salmeteról-FP (n = 3.107)	FP eingöngu (n = 3.101)
Fjöldi þátttakenda með versnun astma	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeteról-FP/FP Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Börn

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ekki ætlað handa börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 4.2). Í rannsóknunum sem lýst er hér að neðan var notast við samsett lyf af föstum skammti, en þær voru framkvæmdar með lyfi sem áður hafði fengið markaðsleyfi; þær rannsóknir sem lýst er voru ekki framkvæmdar með Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Í SAM101667 rannsókninni hjá 158 börnum á aldrinum 6 til 16 ára með astma sem veldur einkennum er samsetning salmeteróls/flútíkasónprópíónats jafn virk og tvöföldun á skammti flútíkasónprópíónats hvað varðar stjórn á einkennum og lungnastarfsemi. Þessi rannsókn var ekki hönnuð til að meta áhrifin á versnun.

Í 12 vikna rannsókn hjá börnum á aldrinum 4 til 11 ára [n = 257] sem fengu meðferð með annað hvort salmeteróli/flútíkasónprópíónati 50/100 eða salmeteróli 50 míkrogrömmum + flútíkasónprópíónati 100 míkrogrömmum, í báðum tilfellum tvisvar sinnum á dag, jókst hámarksútöndunarflæði um 14 % og dró úr einkennum og notkun salbútamól bráðalyfs í báðum örmum. Enginn munur var á milli meðferðararmanna tveggja. Enginn munur kom fram á öryggisbreytum á milli meðferðararmanna tveggja.

Í 12 vikna slembiraðaðri rannsókn með samsíða hópum hjá börnum á aldrinum 4 til 11 ára [n = 203] með þrálátan astma sem voru með einkenni þrátt fyrir notkun barkstera til innöndunar, var aðalmarkmiðið að meta öryggi. Börnin fengu annað hvort salmeteról/flútíkasónprópíónat (50/100 míkrogrömm) eða flútíkasónprópíónat (100 míkrogrömm) eitt sér tvisvar sinnum á dag. Tvö börn sem fengu salmeteról/flútíkasónprópíónat og 5 börn sem fengu flútíkasónprópíónat hættu þátttöku vegna versnunar astma. Eftir 12 vikur voru engin börn, í hvorugum meðferðararmi, með óeðlilega lítinn útskilnað kortisóls í þvagi á sólarhring. Enginn annar munur varðandi öryggi var á milli meðferðararmanna.

Lyf sem innihalda flúttikasónprópiónat (FP) við astma notuð á meðgöngu

Afturvirk faraldsfræðileg áhorfsrannsókn hjá hópum var gerð í Bretlandi þar sem stuðst var við rafrænar sjúkraskrár til að meta hættu á alvarlegri vansköpun eftir útsetningu fyrir FP eingöngu eða salmeteról-FP á fyrsta þriðjungi meðgöngu samanborið við innöndunarstera án FP. Ekki var stuðst við lyfleysuhóp til samanburðar í rannsókninni.

Í astmahópnum þar sem 5.362 tilvik útsetningar fyrir innöndunarsterum voru á fyrsta þriðjungi meðgöngu var greint frá 131 tilviki alvarlegrar vansköpunar. Í 1.612 (30 %) tilvikum var um útsetningu fyrir FP eða salmeteról-FP að ræða þar af komu 42 tilvik alvarlegrar vansköpunar fram. Aðlagð líkindahlutfall alvarlegrar vansköpunar sem greindist eftir 1 ár var 1,1 (95 %CI: 0,5-2,3) fyrir útsetningu fyrir FP miðað við innöndunarstera án FP hjá konum með meðalslæman astma og 1,2 (95 %CI: 0,7-2,0) hjá konum með umtalsverðan eða alvarlegan astma. Enginn munur kom fram á hættu á verulegri vansköpun eftir útsetningu fyrir FP einu sér samanborið við salmeteról-FP á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Samantekin hætta á alvarlegri vansköpun á öllum stigum astma var á bilinu 2,0 til 2,9 fyrir hverjar 100 þunganir með útsetningu fyrir FP, sem er sambærilegt við niðurstöður rannsóknar á 15.840 þungunum í rannsóknargrunni (General Practice Research Database), þar sem ekki var um útsetningu fyrir astmalyfjum að ræða (2,8 tilvik alvarlegra vanskapana komu fram fyrir hverjar 100 þunganir).

5.2 Lyfjahlvörð

Hvað lyfjahlvörð varðar, er hægt að fjalla um lyfin hvort í sínu lagi.

Salmeteról

Salmeteról hefur staðbundin áhrif í lungum og því eru plasmagildi þess ekki mælikvarði á verkun þess. Þar að auki eru aðeins takmarkaðar upplýsingar varðandi lyfjahlvörð salmeteróls fyrirbyggjandi vegna tæknilegra örðugleika við magnákvörðun virka efnisins í plasma vegna þess að þéttin er mjög lág við venjulega innandaða skammta (u.þ.b. 200 píkógrömm/ml eða lægri).

Flúttikasónprópiónat

Nýting (absolute bioavailability) flúttikasónprópiónats eftir stakan innandaðan skammt hjá heilbrigðum einstaklingum er á bilinu 5 til 11 % af uppgefnum skammti eftir því hvaða innöndunartæki er notað. Komið hefur í ljós að altæk útsetning innandaðs flúttikasónprópiónats er heldur minna hjá sjúklingum með astma eða langvinna lungnateppu.

Frásog

Altækt frásog á sér aðallega stað í lungunum, í upphafi hratt en hægir síðan á því. Afganginum af innönduðum skammti kann að vera kyngt, en hann hefur lítil áhrif á altæka útsetningu fyrir lyfinu vegna lítils vatnsleysanleika og umbrota við fyrstu umferð um lifur. Aðgengið eftir inntöku er innan við 1%. Það verður línuleg aukning á altækri útsetningu með stærri innönduðum skömmtum.

Dreifing

Hegðun flúttikasónprópiónats einkennist af mikilli úthreinsun úr plasma (1.150 ml/mín.), miklu dreifingarrúmmáli við stöðuga þéttni (u.þ.b. 300 l) og u.þ.b. 8 klst. helmingunartíma. Próteinbinding í plasma er 91%.

Umbrot

Úthreinsun flúttikasónprópiónats úr blóði er mjög hröð. Hún fer aðallega fram með umbrotum í óvirka karboxýlsýruafleiðu, fyrir tilstilli cýtókróm P450-ensímsins CYP3A4. Önnur umbrotsefni sem ekki hafa verið greind finnast einnig í hægðum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun flúttikasónprópiónats er hverfandi. Innan við 5% af gefnum skammti eru skilin út í þvagi, aðallega sem umbrotsefni. Stærstur hluti skammtsins er skilinn út í hægðum sem umbrotsefni og óbreytt virkt efni.

Börn

Salmeterol/Fluticasone Neutec er ekki ætlað handa börnum yngri en 12 ára. Í rannsóknunum sem lýst er hér að neðan var notast við minni skammt af samsettu lyf af föstum skammti, en þær voru framkvæmdar með lyfi sem áður hafði fengið markaðsleyfi; þær rannsóknir sem lýst er voru ekki framkvæmdar með Salmeterol/Fluticasone Neutec.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með notkun upplýsinga úr 9 klínískum samanburðarrannsóknum með mismunandi innöndunartækjum (innöndunartæki með þurru dufti, með afmældum skömmtum) sem 350 sjúklingar með astma á aldrinum 4 til 77 ára tóku þátt í (174 sjúklingar á aldrinum 4 til 11 ára) kom fram hærri altæk útsetning fyrir flúttikasónprópiónati eftir meðferð með innöndunartæki með þurru dufti með salmeteróli/flúttikasóni 50/100 samanborið við innöndunartæki með þurru dufti með flúttikasónprópiónati 100.

Hlutfall margfeldismedaltala [90 % CI] fyrir salmeteról/flúttikasónprópiónat samanborið við innöndunartæki með þurru dufti með flúttikasónprópiónati. Samanburður hjá börnum og unglingum/fullorðnum

<i>Meðferð (prófun samanborið við viðmiðunargildi)</i>	<i>Hópur</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
<i>Innöndunartæki með þurru dufti með salmeteróli/flúttikasónprópiónati 50/100 Innöndunartæki með þurru dufti með flúttikasónprópiónati 100</i>	<i>Börn (4–11 ára)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Innöndunartæki með þurru dufti með salmeteróli/flúttikasónprópiónati 50/100 Innöndunartæki með þurru dufti með flúttikasónprópiónati 100</i>	<i>Unglingar/Fullorðnir (≥ 12 ára)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Áhrif meðferðar með salmeteról/flúttikasón innöndunartæki 25/50 míkrogrömmum (2 innandanir tvisvar sinnum á dag með eða án úðabelgs) eða salmeteról/flúttikasón innöndunartæki með þurru dufti með 50/100 míkrogrömmum (1 innöndun tvisvar sinnum á dag) í 21 dag var metin hjá 31 barni á aldrinum 4 til 11 ára með vægan astma. Altæk útsetning fyrir salmeteróli var svipuð fyrir salmeteróls/flúttikasón innöndunartæki (126 pg×klst./ml [95 % CI: 70, 225]), salmeteróls/flúttikasón innöndunartæki með úðabelg (103 pg×klst./ml [95 % CI: 54, 200]) og salmeteról/flúttikasón innöndunartæki með þurru dufti (110 pg×klst./ml [95 % CI: 55, 219]). Altæk útsetning fyrir flúttikasónprópiónati var svipuð fyrir salmeteról/flúttikasón innöndunartæki með úðabelg (107 pg×klst./ml [95 % CI: 45,7; 252,2]) og salmeteról/flúttikasón innöndunartæki með þurru dufti (138 pg×klst./ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), en minni fyrir salmeteróls/flúttikasón innöndunartæki (24 pg×klst./ml [95 % CI: 9,6; 60,2]).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Einu þættirnir varðandi öryggi notkunar hjá mönnum samkvæmt dýratilraunum með salmeteróli og flúttikasónprópiónati, gefnum sitt í hvoru lagi, voru áhrif sem tengdust auknum lyfjafraðilegum verkunum.

Sykursterar hafa leitt til vansköpunar (klofinn gómur, vansköpuð beinagrind) í æxlunarrannsóknum á dýrum. Hins vegar virðast þessar niðurstöður úr dýratilraunum ekki eiga við menn sem fá ráðlagða skammta. Dýratilraunir með salmeteróli hafa einungis sýnt skaðleg áhrif á fóstur og fósturvísa við stóra skammta. Hækkuð tíðni galla í naflastrengsslagæð og ófullkominnar beinmyndunar í hnakka sást hjá rottum sem fengu bæði lyfin samtímis í skömmtum sem tengjast þekktum skaðlegum áhrifum barkstera. Hvorki salmeterólxínafóat eða flútíkasonprópríónat hafa sýnt fram á eiturvekun á erfðaeefni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat (inniheldur mjólkurprótein).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Innöndunarduftið er í þynnu í lagskiptri ál/OPA/PVC-himnu, sem lokað er með afrífanlegri himnu úr PETP-filmu/pappír PVC. Þynnan er í mótuðu, hvítu tæki úr plasti með fjólublárrí (fyrir 50/500 míkrógramma styrkleika) munnstykkihlíf sem hægt er að renna til og rauðum öryggislás.

Innöndunartækinu er pakkað í posa úr þrefaldri, lagskiptri þynnu úr pólýester/ADH/ál/ADH/pólýetýlenfilmu.

Plasttækin fást í pappöskjum sem innihalda:

1 × 60 skammta af Salmeterol/Fluticasone Neutec
eða 2 × 60 skammta af Salmeterol/Fluticasone Neutec
eða 3 × 60 skammta af Salmeterol/Fluticasone Neutec
eða 10 × 60 skammta af Salmeterol/Fluticasone Neutec

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Salmeterol/Fluticasone Neutec losar duft til innöndunar í lungu. Skammtateljari á Salmeterol/Fluticasone Neutec gefur til kynna fjölda ónotaðra skammta. Í fylgiseðlinum eru nákvæmar notkunarleiðbeiningar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road
Ballsbridge
Dublin 4
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/19/072/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

08/2020.