

21. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**AirFluSal Sprayhaler, inhalationsspray, suspension (Epione)**

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

 28710

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 AirFluSal Sprayhaler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis (fra ventil) indeholder 25 mikrogram salmeterol (som salmeterol­xinafoat) og 250 mikrogram fluticasonpropionat. Dette svarer til en leveret dosis (fra aktuator) på 21 mikrogram salmeterol og 220 mikrogram fluticasonpropionat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, suspension (Epione)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

AirFluSal Sprayhaler er indiceret til regelmæssig behandling af astma, når brug af et kombinationspræparat (langtidsvirkende β2-agonist og inhaleret kortikosteroid) er velegnet:

* Patienter, der ikke kan opnå tilstrækkelig kontrol med inhalerede kortikosteroider og inhalerede korttidsvirkende β2-agonister efter behov.

eller

* Patienter, der allerede har opnået tilstrækkelig kontrol med både inhaleret kortikosteroid og langtidsvirkende β2-agonist.

Det frarådes at anvende AirFluSal Sprayhaler til børn.

**4.2 Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

**Administration**

Til inhalation.

Patienterne skal gøres opmærksomme på, at de skal anvende AirFluSal Sprayhaler dagligt for at få den optimale virkning, også selvom de ikke har symptomer.

Patienterne skal gå til regelmæssig lægekontrol, så de altid får den optimale styrke af AirFluSal Sprayhaler, og dosis kan kun ændres på lægens anvisning.

**Dosis skal titreres til den laveste dosis, der opretholder effektiv symptomkontrol. I tilfælde, hvor symptomkontrollen opretholdes med den laveste styrke af AirFluSal Sprayhaler (25 mikrogram/125 mikrogram) to gange daglig, bør næste skridt være at skifte til et andet inhalationsprodukt med salmeterol/fluticason** **i en lavere styrke (25 mikrogram/50 mikrogram).**

I tilfælde, hvor symptomkontrollen opretholdes med den laveste styrke af kombinationen to gange daglig, bør næste skridt omfatte en afprøvning af inhaleret kortikosteroid alene.

Alternativt kan patienter, der har brug for en langtidsvirkende β2-agonist, titreres til AirFluSal Sprayhaler én gang daglig, hvis den ordinerende læge vurderer, at det vil være tilstrækkeligt til at opretholde sygdomskontrollen. Patienter, der får én daglig dosis, og som tidligere har haft symptomer om natten, bør tage dosis om aftenen. Hvis patienten primært har haft symptomer om dagen, bør dosis tages om morgenen.

Patienterne skal have den styrke af AirFluSal Sprayhaler, der indeholder den mest hensigtsmæssige dosis af fluticasonpropionat i forhold til sygdommens sværhedsgrad. Hvis en enkeltstående patient skulle have brug for doser, der ligger uden for det anbefalede regimen, bør der ordineres passende doser af en β2-agonist og/eller et kortikosteroid.

**Dosering**

Voksne

* To inhalationer af 25 mikrogram salmeterol og 125 mikrogram fluticasonpropionat to gange daglig.

eller

- To inhalationer af 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat to gange daglig.

Hos voksne med moderat persisterende astma (defineret som patienter med daglige symptomer, daglig brug af akutmedicin og moderat til svært begrænset luftgennem­strømning), der har brug for hurtig astmakontrol, kan det overvejes at anvende salmeterol/fluticason i en kortvarig prøveperiode som indledende vedligeholdelses­behandling. I disse tilfælde er den anbefalede startdosis to inhalationer af 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram fluticasonpropionat to gange daglig. Når der er opnået kontrol over astmasymptomerne, skal der foretages en revurdering af behandlingen, herunder overvejelser om, hvorvidt patienten skal nedtrappes til monoterapi med et inhaleret kortikosteroid. Det er vigtigt at revurdere patienten regelmæssigt under nedtrapningen.

Der er ikke påvist nogen tydelig fordel sammenlignet med monoterapi med inhaleret fluticasonpropionat som indledende vedligeholdelsesbehandling, når et eller to af kriterierne for sværhedsgrad mangler. Generelt set er inhalerede kortikosteroider fortsat førstevalgsbehandlingen til de fleste patienter. AirFluSal Sprayhaler er ikke beregnet til indledende behandling af mild astma. Det anbefales at klarlægge den passende dosering af inhaleret kortikosteroid, inden der anvendes faste kombinationer hos patienter med svær astma.

Der kan anvendes en spacer, såsom Volumatic eller AeroChamber Plus (afhængigt af nationale retningslinjer). Det er påvist i farmakokinetiske data vedrørende enkeltdoser, at det kan forårsage ændringer i den systemiske eksponering for salmeterol og fluticasonpropionat, hvis der bliver anvendt forskellige spacere (se pkt. 4.4).

Patienterne skal instrueres i korrekt brug og pleje af deres inhalator og spacer, og deres teknik skal kontrolleres for at sikre, at det inhalerede lægemiddel bliver leveret optimalt til lungerne. **Patienterne skal fortsætte med at bruge en spacer af samme mærke, da skift mellem forskellige spacere kan resultere i ændringer i den dosis, der bliver leveret til lungerne (se pkt. 4.4).**

**Efter introduktion eller ændring af spacer bør der altid retitreres til den laveste effektive dosis (se pkt. 5.2).**

Pædiatrisk population

AirFluSal Sprayhaler bør ikke anvendes til børn.

Særlige patientgrupper

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter eller patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data vedrørende brug af AirFluSal Sprayhaler hos patienter med nedsat leverfunktion.

Brugsvejledning

Patienterne skal instrueres i korrekt brug af deres inhalator (se indlægssedlen).

Patienten skal helst sidde eller stå under inhalationen. Inhalatoren er udviklet til brug i lodret position.

*Test af inhalatoren*

Inden første brug skal patienterne fjerne hætten på mundstykket ved at klemme forsigtigt om siderne af hætten, omryste inhalatoren grundigt, holde inhalatoren mellem fingrene og tommelfingeren, med tommelfingeren på bunden under mundstykket, og trykke 4 pust ud i luften for at kontrollere, at inhalatoren virker. Inhalatoren skal omrystes umiddelbart inden frigivelse af hvert pust. Hvis inhalatoren ikke har været brugt i en uge eller mere, skal patienten tage hætten på mundstykket af, omryste inhalatoren godt og trykke 2 pust ud i luften.

*Brug af inhalatoren*

1. Patienterne skal fjerne hætten på mundstykket ved at klemme forsigtigt om siderne på det.
2. Patienterne skal kontrollere indersiden og ydersiden af inhalatoren, herunder mundstykket, for løse genstande.
3. Patienterne skal omryste inhalatoren godt for at sikre, at eventuelle løse genstande bliver fjernet og at indholdet i inhalatoren bliver blandet ordentligt.
4. Patienterne skal holde inhalatoren lodret mellem fingrene og tommelfingeren, med tommelfingeren på bunden under mundstykket.
5. Patienterne skal ånde så dybt ud, som de kan uden at føle ubehag, og placere mundstykket i munden mellem tænderne og lukke læberne omkring det. Patienterne skal instrueres i, at de ikke må bide i mundstykket.
6. Umiddelbart efter, at patienterne begynder at trække vejret ind gennem munden, skal de trykke godt ned på toppen af inhalatoren for at frigive AirFluSal Sprayhaler, samtidig med at de fortsætter med at trække vejret indad roligt og dybt.
7. Patienterne skal tage inhalatoren ud af munden, samtidig med at de holder vejret, og fjerne fingeren fra inhalatorens top. Patienterne skal fortsætte med at holde vejret, så længe det er behageligt.
8. Hvis patienterne skal tage et pust mere, skal de blive ved med at holde inhalatoren lodret og vente ca. et halvt minut, før de gentager trin 3 til 7.
9. Hætten skal sættes på mundstykket umiddelbart efter brug. Patienterne skal sørge for, at den vender rigtigt og så trykke den godt på plads. De skal ikke bruge unødig kraft; hætten bør klikke let på plads.

**VIGTIGT**

Patienterne skal tage sig god tid til at gennemføre trin 5, 6 og 7. Det er vigtigt, at patienterne starter med at trække vejret ind så langsomt som muligt umiddelbart inden betjening af inhalatoren. Patienterne bør bruge inhalatoren foran et spejl de første par gange. Hvis de ser, at der kommer en ”sky” op fra toppen af inhalatoren eller ved mundvigene, skal de begynde forfra fra trin 3.

Patienterne skal skylle munden med vand og spytte det ud og/eller børste tænder efter hver dosis for at minimere risikoen for orofaryngeal candidiasis og hæshed.

Patienterne bør tænke på at anskaffe en ny inhalator, når indikatoren viser tallet 40 og skifter farve fra grøn til rød. Patienterne skal stoppe med at bruge inhalatoren, når indikatoren viser 0, idet de resterende pust i inhalatoren ikke er tilstrækkelige til en fuld dosis.

Patienterne må aldrig forsøge at ændre tallene i indikatoren eller fjerne indikatoren fra metalcylinderen. Indikatoren kan ikke nulstilles og er fastgjort permanent til cylinderen.

*Rengøring (også beskrevet i indlægssedlen)*

Din inhalator skal rengøres mindst en gang om ugen.

1. Tag hætten af mundstykket.
2. Fjern ikke cylinderen fra plasthylstret.
3. Tør plasthylsteret samt indersiden og ydersiden af mundstykket over med en tør klud eller serviet.
4. Sæt hætten tilbage på mundstykket. Sørg for, at den vender rigtigt. Du skal ikke bruge unødig kraft; hætten bør klikke let på plads.

METALCYLINDEREN MÅ IKKE KOMME I VAND

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

AirFluSal Sprayhaler bør ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer, der kræver en korttidsvirkende bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning. Patienterne bør instrueres i altid at have deres inhalator til lindring af akutte astmaanfald inden for rækkevidde.

Behandlingen med AirFluSal Sprayhaler bør ikke indledes i perioder, hvor patienten oplever eksacerbation eller signifikant eller akut astmaforværring.

Der kan indtræde alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer under behandlingen med AirFluSal Sprayhaler. Patienterne skal instrueres i at fortsætte behandlingen men kontakte lægen, hvis deres astmasymptomer ikke kommer under kontrol eller bliver værre efter indledning af behandling med AirFluSal Sprayhaler.

Øget behov for brug af lindrende behandling (korttidsvirkende bronkodilatatorer) eller nedsat respons på lindrende behandling tyder på nedsat astmakontrol, og patienten bør revurderes af en læge.

Pludseligt og progressivt reduceret astmakontrol kan være livstruende, og patienten skal omgående undersøges. Det bør overvejes at øge kortikosteroidbehandlingen.

Når der er opnået kontrol over astmasymptomerne, kan det overvejes at reducere dosis af AirFluSal Sprayhaler gradvist. Det er vigtigt at revurdere patienten regelmæssigt under nedtrapningen. Der skal anvendes den laveste effektive dosis af AirFluSal Sprayhaler (se pkt. 4.2).

Behandlingen med AirFluSal Sprayhaler bør ikke stoppes brat, da det medfører en risiko for eksacerbation. Behandlingen bør nedtrappes under lægeligt opsyn.

Som det gælder for al inhalationsbehandling med kortikosteroider, bør AirFluSal Sprayhaler administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose og svampeinfektioner, virusinfektioner eller andre infektioner i luftvejene. Hvis det er indiceret, bør der omgående iværksættes passende behandling.

I sjældne tilfælde kan AirFluSal Sprayhaler forårsage hjertearytmier, såsom supra­ventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimren, og et mildt og forbigående fald i serumkalium ved brug af høje doser. AirFluSal Sprayhaler bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svær kardiovaskulær sygdom eller hjerterytmeforstyrrelser og hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose eller ukorrigeret hypokaliæmi og hos patienter med disponering for lave serumkaliumniveauer.

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om øgede blodglucoseniveauer (se pkt. 4.8), og der bør tages højde for dette ved ordination til patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Ligesom med andre inhalationsbehandlinger kan der forekomme paradoksale bronkospasmer med øget pibende vejrtrækning og stakåndethed umiddelbart efter administration. Paradoksale bronkospasmer responderer på en hurtigtvirkende bronkodilatator og bør behandles med det samme. AirFluSal Sprayhaler bør seponeres øjeblikkeligt, patienten skal vurderes, og om nødvendigt skal der iværksættes en anden behandling.

De farmakologiske bivirkninger af behandling med β2-agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er også blevet indberettet, men de er som regel forbigående og aftager med regelmæssig behandling.

Systemiske virkninger kan opstå med ethvert inhaleret kortikosteroid, særligt ved brug af høje doser i længere tid. Sandsynligheden for disse virkninger er meget mindre end med orale kortikosteroider. Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, Cushingoide træk, binyrebarkinsufficiens, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom, og i sjældnere tilfælde en række psykiske eller adfærdsmæssige virkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn). **Det er derfor vigtigt, at patienten revurderes regelmæssigt, og at dosis af inhaleret kortikosteroid reduceres til den laveste dosis, der opretholder effektiv astmakontrol.**

Langvarig behandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider kan resultere i binyreinsufficiens og akut Addisonkrise. Der er også beskrevet meget sjældne tilfælde af binyreinsufficiens og akut Addisonkrise ved brug af fluticasonpropionat i doser fra 500 mikrogram til højst 1000 mikrogram. De situationer, der potentielt kan udløse en akut Addisonkrise, omfatter trauma, kirurgi, infektion eller hurtig dosisreduktion. Ledsagende symptomer er oftest vage og kan omfatte anoreksi, mavesmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, nedsat bevidsthedsniveau, hypoglykæmi og krampeanfald. Det bør overvejes at give yderligere dækning med systemisk kortikosteroid i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Synsforstyrrelser

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

Den systemiske absorption af salmeterol og fluticasonpropionat sker fortrinsvis gennem lungerne. Da brug af en spacer sammen med en inhalator med afmålte doser kan øge leveringen af lægemiddel til lungerne, skal det bemærkes, at dette potentielt kan føre til en øget risiko for systemiske bivirkninger. Det er påvist i farmakokinetiske data vedrørende enkeltdoser (spacere vasket i rensemiddelopløsning og dryptørret inden brug), at den systemiske eksponering for salmeterol og fluticasonpropionat kan være op til to gange højere ved brug af Volumatic-spaceren sammen med AirFluSal Sprayhaler-inhalatoren end ved brug af AeroChamber Plus-spaceren (se pkt. 5.2).

Behandling med inhaleret fluticasonpropionat bør nedsætte behovet for orale steroider, men patienter, der skifter fra orale steroider, kan fortsat have risiko for nedsat binyrebarkreserve i en betydelig periode. Sådanne patienter bør derfor behandles med særlig forsigtighed, og binyrebarkfunktionen bør kontrolleres regelmæssigt. Patienter, der tidligere har haft brug for høje doser kortikosteroider som akutbehandling, kan også have risiko for dette. Muligheden for residual insufficiens bør altid tages i betragtning i nødsituationer og elektive situationer, der med sandsynlighed vil frembringe stress, og det bør overvejes at anvende hensigtsmæssig kortikosteroidbehandling. Afhængigt af omfanget af binyreinsufficiens kan det være nødvendigt at indhente specialistrådgivning inden elektive procedurer.

Ritonavir kan medføre stor stigning i plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Samtidig brug bør derfor undgås, medmindre den potentielle gavnlige virkning for patienten opvejer risikoen for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. I så fald bør patienterne monitoreres for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. Der er også en øget risiko for systemiske bivirkninger, hvis fluticasonpropionat kombineres med andre potente CYP3A-hæmmere, herunder lægemidler indeholdende cobicistat (se pkt. 4.5).

Der var en øget indberetning af infektioner i de nedre luftveje (især pneumoni og bronkitis) i et 3-årigt studie af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der fik salmeterol og fluticasonpropionat som fastdosiskombination, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). I et 3-årigt KOL-studie havde ældre patienter, patienter med lavt BMI (< 25 kg/m2) og patienter med meget svær sygdom (FEV1< 30 % af forventet værdi) størst risiko for at udvikle pneumoni, uanset behandling. Læger bør have vedvarende fokus på muligheden for udvikling af pneumoni og infektioner i de nedre luftveje hos KOL-patienter, da de kliniske kendetegn på sådanne infektioner og eksacerbation ofte overlapper hinanden.Hvis en patient med svær KOL har oplevet pneumoni, bør behandlingen med salmeterol/fluticason revurderes.

Sikkerheden og virkningen af AirFluSal Sprayhaler er ikke klarlagt hos patienter med KOL, og derfor er AirFluSal Sprayhaler ikke indiceret til behandling af patienter med KOL.

Data fra et stort klinisk forsøg (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) tyder på, at afroamerikanske patienter har større risiko for alvorlige luftvejsrelaterede hændelser eller dødsfald med salmeterol end med placebo (se pkt. 5.1). Det er uvist, om dette skyldes farmakogenetiske eller andre faktorer. Patienter med afrikansk eller afrocaribisk oprindelse bør derfor instrueres i at fortsætte behandlingen men søge læge, hvis deres astmasymptomer stadig ikke kommer under kontrol eller bliver værre, når de bruger AirFluSal Sprayhaler.

Samtidig brug af systemisk ketoconazol øger den systemiske eksponering for salmeterol i betydelig grad. Dette kan resultere i en øget forekomst af systemiske virkninger (f.eks. forlængelse af QTc-intervallet og palpitationer). Samtidig behandling med ketoconazol eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør derfor undgås, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger af behandlingen med salmeterol (se pkt. 4.5).

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

Betablokkere kan svække eller antagonisere virkningen af salmeterol. Både ikke-selektive og selektive betablokkere bør undgås hos patienter med astma, medmindre der er tvingende indikation for brug heraf. Behandling med β2-agonister kan forårsage potentielt alvorlig hypokaliæmi. Der bør udvises særlig forsigtighed ved akut svær astma, da denne virkning kan blive forstærket af samtidig behandling med xanthinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig brug af andre betaadrenerge lægemidler kan have en potentielt additiv virkning.

Fluticasonpropionat

Under normale omstændigheder opnås der lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat efter inhaleret administration, hvilket skyldes omfattende first-pass-metabolisme og høj systemisk clearance via cytochrom P450 3A4 i tarm og lever. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner forårsaget af fluticasonpropionat er derfor usandsynlige.

I et interaktionsstudie med raske frivillige, der fik intranasal fluticasonpropionat, øgede ritonavir (en meget potent cytochrom P450 3A4-hæmmer) 100 mg to gange daglig plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat flere hundrede gange, hvilket resulterede i markant nedsatte serumkoncentrationer af kortisol. Der mangler oplysninger om denne interaktion med inhaleret fluticasonpropionat, men der må forventes en markant stigning i plasmaniveauet af fluticasonpropionat. Denne kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske glukokortikoidrelaterede bivirkninger.

I et lille studie med raske frivillige medførte den lidt mindre potente CYP3A-hæmmer ketoconazol en stigning på 150 % i eksponeringen for fluticasonpropionat efter en enkelt inhalation. Dette resulterede i en større reduktion i plasmakortisol end ved brug af fluticasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hæmmere, såsom itraconazol og cobicistatholdige lægemidler, og moderate CYP3A-hæmmere, såsom erythromycin, forventes også at øge den systemiske eksponering for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig brug bør derfor undgås, medmindre den gavnlige virkning opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. I så fald bør patienterne monitoreres for systemiske bivirkninger af kortikosteroider.

Salmeterol

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt én gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret to gange daglig) hos 15 raske frivillige i 7 dage resulterede i en signifikant stigning i eksponeringen for salmeterol i plasma (1,4 gange højere Cmax og 15 gange højere AUC). Dette kan medføre en øget forekomst af andre systemiske virkninger af salmeterol (f.eks. forlængelse af QTc-intervallet og palpitationer) sammenlignet med monoterapi med salmeterol eller ketoconazol (se pkt. 4.4).

Der blev ikke set klinisk signifikante virkninger på blodtryk, hjertefrekvens, blodglucose og blodkaliumniveau. Samtidig administration af ketoconazol medførte ikke øget eliminationshalveringstid af salmeterol eller øget akkumulation af salmeterol efter gentagen dosering.

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

*Moderate CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af erythromycin (500 mg oralt tre gange daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret to gange daglig) hos 15 raske frivillige i 6 dage resulterede i en lille og statistisk ubetydelig stigning i eksponeringen for salmeterol (1,4 gange højere Cmax og 1,2 gange højere AUC). Samtidig administration af erythromycin var ikke forbundet med nogen alvorlige bivirkninger.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker. Dyrestudier viste dog ingen indvirkning af salmeterol eller fluticasonpropionat på fertiliteten.

Graviditet

Data fra anvendelse af salmeterol og fluticasonpropionat hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af salmeterol og fluticasonpropionat. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af β2-adrenoreceptoragonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

AirFluSal Sprayhaler bør kun overvejes som behandling til gravide kvinder, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver potentiel risiko for fosteret.

Der skal anvendes den laveste effektive dosis af fluticasonpropionat, der kan opretholde tilstrækkelig astmakontrol, i behandlingen af gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om salmeterol og fluticasonpropionat/metabolitter udskilles i human mælk.

Studier har påvist, at salmeterol og fluticasonpropionat og deres metabolitter udskilles i mælken hos diegivende rotter.

En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med AirFluSal Sprayhaler skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Da AirFluSal Sprayhaler indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, må der forventes bivirkninger af samme type og sværhedsgrad som dem, der er forbundet med hvert af stofferne. Der er ingen forekomst af yderligere bivirkninger efter samtidig administration af de to stoffer.

Liste over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der er blevet forbundet med salmeterol/fluticasonpropionat, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppigheder er udledt af data fra kliniske forsøg. Der er ikke taget højde for forekomsten med placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Bivirkning**  | **Hyppighed**  |
| Infektioner og parasitære sygdomme  | Candidiasis i mund eller svælg Pneumoni Bronkitis Øsofageal candidiasis  | Almindelig Almindelig1,3Almindelig1,3Sjælden  |
| Immunsystemet  | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:Kutane overfølsomhedsreaktionerAngioødem (primært ansigtsødem og orofaryngealt ødem) Vejrtrækningssymptomer (dyspnø) Vejrtrækningssymptomer (bronkospasme) Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock  | Ikke almindeligSjælden Ikke almindelig Sjælden Sjælden  |
| Det endokrine system  | Cushings syndrom, Cushingoide træk, binyreinsufficiens, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed  | Sjælden4 |
| Metabolisme og ernæring  | Hypokaliæmi Hyperglykæmi  | Almindelig3Ikke almindelig4 |
| Psykiske forstyrrelser  | Angst Søvnforstyrrelser Adfærdsændringer, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (primært hos børn) Depression, aggression (primært hos børn)  | Ikke almindelig Ikke almindelig Sjælden Ikke kendt  |
| Nervesystemet  | HovedpineTremor  | Meget almindelig1Ikke almindelig  |
| Øjne  | Katarakt Glaukom Sløret syn (se også pkt. 4.4) | Ikke almindelig Sjælden4Ikke kendt |
| Hjerte  | PalpitationerTakykardiHjerterytmeforstyrrelser (inklusive supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler) Atrieflimren Angina pectoris  | Ikke almindeligIkke almindelig Sjælden Ikke almindelig Ikke almindelig  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Nasopharyngitis Irritation i svælgetHæshed/dysfoni BihulebetændelseParadoksale bronkospasmer  | Meget almindelig2,3AlmindeligAlmindelig Almindelig1,3Sjælden4 |
| Hud og subkutane væv  | Kontusioner  | Almindelig1,3 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Muskelkramper Traumatiske frakturerArtralgiMyalgi  | Almindelig Almindelig1,3AlmindeligAlmindelig  |

1. Indberettet med hyppigheden ’almindelig’ med placebo

2. Indberettet med hyppigheden ‘meget almindelig’ med placebo

3. Indberettet over 3 år i et KOL-studie

4. Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkninger af behandling med β2-agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er også blevet indberettet, men de er som regel forbigående og aftager med regelmæssig behandling.

Ligesom med andre inhalationsbehandlinger kan der forekomme paradoksale bronkospasmer med øget pibende vejrtrækning og stakåndethed umiddelbart efter administration. Paradoksale bronkospasmer responderer på en hurtigtvirkende bronkodilatator og bør behandles med det samme. AirFluSal Sprayhaler bør seponeres øjeblikkeligt, patienten skal vurderes, og om nødvendigt skal der iværksættes en anden behandling.

På grund af fluticasonpropionat-komponenten kan nogle patienter opleve hæshed og candidiasis (trøske) i mund og svælg og i sjældne tilfælde i øsofagus. Både hæshed og candidiasis i mund og svælg kan lindres ved at skylle munden med vand og/eller børste tænder efter brug af lægemidlet. Symptomatisk candidiasis i mund og svælg kan behandles med topikal antimykotisk behandling, samtidig med at behandlingen med AirFluSal Sprayhaler fortsætter.

Pædiatrisk population

Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, Cushingoide træk, binyreinsufficiens og væksthæmning hos børn og unge (se pkt. 4.4). Børn kan desuden opleve angst, søvnforstyrrelser og adfærdsændringer, herunder hyperaktivitet og irritabilitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende overdosering med AirFluSal Sprayhaler. Data vedrørende overdosering af begge indholdsstoffer er dog angivet nedenfor:

Tegn og symptomer på overdosering af salmeterol er svimmelhed, stigninger i systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis behandlingen med AirFluSal Sprayhaler skal seponeres på grund af overdosering af β-agonist-komponenten i lægemidlet, bør det overvejes at give passende steroidbehandling som erstatning. Desuden kan hypokaliæmi forekomme, og derfor bør serumkaliumniveauet monitoreres. Kaliumerstatning bør overvejes.

Akut

Akut inhalation af fluticasonpropionat i doser, der overskrider de anbefalede doser, kan medføre midlertidig undertrykkelse af binyrefunktionen. Dette kræver ingen akut behandling, da binyrefunktionen genoprettes i løbet af nogle få dage, påvist ved måling af plasmakortisol.

Kronisk overdosering af inhaleret fluticasonpropionat

Binyrebarkreserven bør monitoreres, og det kan være nødvendigt at behandle med et systemisk kortikosteroid. Efter stabilisering bør behandlingen fortsætte med et inhaleret kortikosteroid i den anbefalede dosis. Se pkt. 4.4: Risiko for binyreinsufficiens.

I tilfælde af såvel akut som kronisk overdosering af fluticasonpropionat bør behandlingen med AirFluSal Sprayhaler fortsættes i en passende dosering med henblik på symptomkontrol.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom; adrenergica i kombination med corticosteroider/andre midler, ekskl. antikolinergika.

 ATC-kode: R 03 AK 06.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

AirFluSal Sprayhaler indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer.

Virkningsmekanismerne af begge lægemidler er beskrevet nedenfor:

*Salmeterol*

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β2-adrenoreceptoragonist med en lang sidekæde, der bindes til receptorens exo-site.

Salmeterol frembringer bronkodilatation af længere varighed (mindst 12 timer) end konventionelle korttidsvirkende β2-agonister i de anbefalede doser.

*Fluticasonpropionat*

Fluticasonpropionat administreret via inhalation i de anbefalede doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk virkning i lungerne, der reducerer astmasymptomer og -eksacerbationer med færre bivirkninger end ved systemisk administration af kortikosteroider.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Kliniske forsøg vedrørende astma*

I et tolvmåneders studie (Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL) med 3416 voksne og unge patienter med persisterende astma blev der foretaget en sammenligning af sikkerheden og virkningen af salmeterol/fluticasonpropionat (FP) og inhaleret kortikosteroid (ICS) alene for at fastlægge, hvorvidt målene for astmabehandlingen var opnåelige. Behandlingen blev trappet op hver 12. uge, indtil der blev opnået \*\**total kontrol,* eller indtil den højeste dosis af forsøgslægemidlet blev nået. GOAL viste, at der var flere patienter, der opnåede astmakontrol med salmeterol/FP end med ICS alene, og denne kontrol blev opnået med en lavere dosis af kortikosteroid.

\**Velkontrolleret* astma blev nået hurtigere med salmeterol/FP end med ICS alene. Behandlingstiden for 50 % af forsøgsdeltagerne inden opnåelse af første individuelle *velkontrollerede* uge var 16 dage med salmeterol/FP og 37 dage med ICS. I undergruppen af steroidnaive astmapatienter var tiden indtil opnåelse af individuel *velkontrolleret* uge 16 dage i den gruppe, der blev behandlet med salmeterol/FP, sammenlignet med 23 dage efter behandling med ICS.

De samlede resultater af studiet viste:

|  |
| --- |
| **Procentdel af patienter, der opnåede \*velkontrolleret (WC) og \*\* totalt kontrolleret (TC) astma over 12 måneder**  |
| **Behandling inden studiet**  | **Salmeterol/FP** | **FP**  |
| **WC** | **TC** | **WC** | **TC** |
| **Ingen ICS** (SABA alene)  | 78 %  | 50 %  | 70 %  | 40 %  |
| **Lav dosis ICS** (≤ 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)  | 75 %  | 44 %  | 60 %  | 28 %  |
| **Middel dosis ICS** (> 500 til 1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)  | 62 %  | 29 %  | 47 %  | 16 %  |
| **Samlede resultater på tværs af de 3 behandlingsniveauer** | 71 %  | 41 %  | 59 %  | 28 %  |

\*Velkontrolleret astma: 2 eller færre dage med symptomscore over 1 (symptomscore 1 er defineret som 'symptomer i en kort periode i løbet af dagen'), brug af SABA på 2 eller færre dage og ved 4 eller færre lejligheder/uge, mindst 80 % af forventet maksimalt eksspiratorisk flow om morgenen, ingen opvågninger om natten, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger med behandlings­ændringer til følge.

\*\* Total astmakontrol: ingen symptomer, ingen brug af SABA, mindst 80 % af forventet maksimalt eksspiratorisk flow om morgenen, ingen opvågninger om natten, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger med behandlingsændringer til følge.

Resultaterne af dette studie tyder på, at salmeterol/FP 50/100 mikrogram to gange daglig kan overvejes som indledende vedligeholdelsesbehandling hos patienter med moderat persisterende astma, hos hvem hurtig astmakontrol vurderes at være absolut nødvendig (se pkt. 4.2).

I et dobbeltblindet, randomiseret parallelgruppestudie med 318 patienter ≥18 år med persisterende astma blev der foretaget en vurdering af sikkerheden og tolerancen af to inhalationer af salmeterol/FP to gange daglig (dobbelt dosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationer af hver styrke af salmeterol/FP i op til 14 dage resulterede i en lille stigning i β-agonistrelaterede bivirkninger (tremor: 1 patient [1 %] kontra 0, palpitationer: 6 [3 %] kontra 1 [<1 %], muskelkramper: 6 [3 %] kontra 1 [<1 %]) og en ensartet forekomst af bivirkninger relateret til inhaleret kortikosteroid (f.eks. oral candidiasis: 6 [6 %] kontra 16 [8 %], hæshed: 2 [2 %] kontra 4 [2 %]), sammenlignet med én inhalation to gange daglig. Den lille stigning i β-agonistrelaterede bivirkninger bør tages i betragtning, hvis det overvejes at fordoble dosis af salmeterol/FP hos voksne patienter, der har brug for yderligere kortvarig (op til 14 dages) behandling med inhaleret kortikosteroid.

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

SMART var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppe- og multicenterstudie af 28 ugers varighed i USA, hvor 13.176 patienter blev randomiseret til salmeterol (50 mikrogram to gange daglig), og 13.179 patienter blev randomiseret til placebo i tillæg til deres sædvanlige astmabehandling. De patienter, der blev inkluderet, var ≥ 12 år, havde astma og brugte astmamedicin (men ikke en LABA) på inklusionstidspunktet. Brug af ICS ved baseline blev registreret men var ikke påkrævet i studiet. Det primære endepunkt i SMART var det samlede antal af respirationsrelaterede dødsfald og respirationsrelaterede livstruende hændelser.

Nøgleresultater fra SMART: Primært endepunkt

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientgruppe  | Antal primære endepunktshændelser/antal patienter  | Relativ risiko (95 % konfidensintervaller)  |
| salmeterol  | placebo  |
| Alle patienter  | 50/13.176  | 36/13.179  | 1,40 (0,91; 2,14)  |
| Patienter, der brugte inhalerede steroider  | 23/6.127  | 19/6.138  | 1,21 (0,66; 2,23)  |
| Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider  | 27/7.049  | 17/7.041  | 1,60 (0,87; 2,93)  |
| **Afroamerikanske patienter** | **20/2.366** | **5/2.319** | **4,10 (1,54; 10,90)** |

(Risiko angivet med fed skrift er af statistisk relevans på 95 %-niveauet)

Nøgleresultater fra SMART i henhold til brug af inhalerede steroider ved baseline: sekundære endepunkter

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Antal sekundære endepunktshændelser/antal patienter  | Relativ risiko (95 % konfidensintervaller)  |
|  | salmeterol  | placebo  |
| Respirationsrelateret dødsfald  |
| Patienter, der brugte inhalerede steroider  | 10/6.127  | 5/6.138  | 2,01 (0,69; 5,86)  |
| Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider  | 14/7.049  | 6/7.041  | 2,28 (0,88; 5,94)  |
| Samlet antal astmarelaterede dødsfald eller livstruende hændelser  |
| Patienter, der brugte inhalerede steroider  | 16/6.127  | 13/6.138  | 1,24 (0,60; 2,58)  |
| **Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider** | **21/7.049** | **9/7.041** | **2,39 (1,10; 5,22)** |
| Astmarelateret dødsfald  |
| Patienter, der brugte inhalerede steroider  | 4/6.127  | 3/6.138  | 1,35 (0,30; 6,04)  |
| Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider  | 9/7.049  | 0/7.041  | \*  |

(\*= kunne ikke beregnes, da der ikke var nogen hændelser i placebogrupppen. Risiko angivet med fed skrift er af statistisk relevans på 95 %-niveauet. De sekundære endepunkter i tabellen ovenfor opnåede statistisk signifikans i hele populationen). De sekundære endepunkter af samlet antal dødsfald af enhver årsag eller livstruende hændelser, dødsfald af enhver årsag eller indlæggelse af enhver årsag opnåede ikke statistisk signifikans i hele populationen.

Pædiatrisk population

I studiet SAM101667 med 158 børn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma var kombinationen af salmeterol/fluticasonpropionat lige så effektiv som dobbelt dosis af fluticasonpropionat, hvad angik symptomkontrol og lungefunktion. Studiet var ikke designet til evaluering af virkningen på eksacerbationer.

Der er udført et 8-ugers dobbeltblindet multicenterstudie for at evaluere efficacy og sikkerheden af salmeterol-FP (50/25 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer to gange dagligt) i inhalator med afmålte doser i forhold til FP alene (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer to gange dagligt) hos japanske pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 4 år) med infantil bronkial astma. Sikkerheden af langvarig behandling med salmeterol-FP i inhalator med afmålte doser (50/25 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer to gange dagligt) er blevet evalueret i en 16-ugers ublindet forlængelse af behandlingsperioden. 91 % (136/150) og 88 % (132/150) af de randomiserede patienter, der blev behandlet med hhv. salmeterol-FP og FP alene, fuldførte studiet. Det primære efficacy endpoint i studiet værende gennemsnitlig ændring i total astmasymptomscore i forhold til baseline (dobbeltblindet periode) blev ikke nået. Salmeterol-FP udviste ikke signifikant superioritet i forhold til FP (95 % Cl [-2,47; 0,54], p=0,206). Der blev ikke set klinisk signifikante forskelle i sikkerhedsprofilen mellem salmeterol-FP og FP alene (8-ugers dobbeltblindet periode); endvidere blev der ikke identificeret nye sikkerhedssignaler i forbindelse med administration af salmeterol-FP i den 16-ugers ublindede forlængelsesperiode. Der var ingen patientdødsfald. Det er vanskeligt at stille en sikker astmadiagnose hos børn under 4 år, og det er derfor også vanskeligt at indhente konkluderende data. Salmeterol-FP er ikke godkendt til børn under 4 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Når salmeterol og fluticasonpropionat blev administreret i kombination via inhalation, var farmakokinetikken af de enkelte komponenter den samme, som når lægemidlerne blev administreret separat. Til farmakokinetiske formål kan hver komponent derfor vurderes separat.

Salmeterol

Salmeterol virker lokalt i lungerne, og derfor er plasmaniveauerne ikke et udtryk for terapeutisk virkning. Desuden foreligger der kun begrænsede data vedrørende farmakokinetikken af salmeterol, idet det er teknisk vanskeligt at analysere lægemidlet i plasma på grund af de lave plasmakoncentrationer (cirka 200 pikogram/ml eller mindre), der nås efter inhaleret brug af terapeutiske doser.

Fluticasonpropionat

Den absolutte biotilgængelighed af en enkelt dosis inhaleret fluticasonpropionat hos raske frivillige varierer fra cirka 5 til 11 % af den nominelle dosis, afhængigt af den anvendte inhalationsanordning. Hos patienter med astma er der set en mindre grad af systemisk eksponering for inhaleret fluticasonpropionat.

Den systemiske absorption foregår primært via lungerne og er indledningsvist hurtig og derefter forlænget. Den resterende del af den inhalerede dosis synkes eventuelt men bidrager i minimal grad til den systemiske eksponering på grund af den lave vandopløselighed og præsystemiske metabolisme, der resulterer i en oral tilgængelig på under 1 %. Den systemiske eksponering stiger lineært med øget inhaleret dosering.

Fordelingen af fluticasonpropionat er kendetegnet af høj plasmaclearance (1150 ml/min), et stort fordelingsvolumen ved steady-state (cirka 300 l) og en terminal halveringstid på cirka 8 timer.

Plasmaproteinbindingsgraden er 91 %.

Fluticasonpropionat udskilles meget hurtigt fra det systemiske kredsløb. Den primære vej er metabolisme til en inaktiv carboxylsyremetabolit via cytochrom P450-enzymet CYP3A4. Der findes også andre uidentificerede metabolitter i fæces.

Den renale clearance af fluticasonpropionat er ubetydelig. Mindre end 5 % af dosen udskilles i urinen, primært som metabolitter. Hovedparten af dosis udskilles i fæces som metabolitter og uomdannet lægemiddel.

Der foreligger kun begrænsede data vedrørende den øgede levering af lægemiddel til lungerne ved brug af AirFluSal Sprayhaler sammen med enten Volumatic-spaceren eller AeroChamber Plus-spaceren. Det er imidlertid påvist i et farmakokinetisk studie af enkeltdoser (studie PRC/CRD/13/11 med spacere vasket i rensemiddelopløsning og dryptørret inden brug), at den systemiske eksponering for salmeterol og fluticasonpropionat kan være op til to gange højere ved brug af Volumatic-spaceren sammen med AirFluSal Sprayhaler-inhalatoren end ved brug af AeroChamber Plus-spaceren (se pkt. 4.4).

På baggrund af data indsamlet på tværs af studier kan det konkluderes, at den systemiske eksponering kan være omkring 3 gange højere med AeroChamber Plus-spaceren eller 4-7 gange højere med Volumatic-spaceren end ved brug uden spacer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De eneste sikkerhedsmæssige problemer for human brug, der blev udledt af dyrestudier med salmeterol og fluticasonpropionat givet separat, var virkninger forbundet med unormalt store farmakologiske virkninger.

I dyrereproduktionsstudier er det påvist, at glukokortikosteroider inducerer misdannelser (ganespalte, skeletale misdannelser). Resultaterne fra disse dyrestudier synes dog ikke at være af relevans for mennesker, der får de anbefalede doser. Dyrestudier med salmeterol har kun vist embryoføtal toksicitet efter høje eksponeringsniveauer. Efter samtidig administration blev der set øgede forekomster af forskudt arteria umbilicalis og ufuldstændig forbening af nakkebenet hos rotter ved brug af doser, der er forbundet med glukokortikoidforårsagede abnormiteter.

Norfluran, det ikke-CFC-holdige drivmiddel, har vist sig ikke at have nogen toksisk effekt ved meget høje dampkoncentrationer daglig hos en lang række dyrearter i perioder på to år – koncentrationer, der har været langt højere end dem, som patienter udsættes for.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Drivgas: Norfluran (HFA 134a).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

 Opbevaringstid efter åbning af posen: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Beholderen indeholder væske under tryk.

Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Cylinderen må ikke punkteres.

Beholderen må ikke punkteres, ødelægges eller brændes, heller ikke når den virker tom.

 Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Virkningen af dette lægemiddel kan være forringet, når beholderen er kold. Dette gælder for de fleste lægemidler til inhalation i beholdere under tryk.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Inhalatoren består af en aluminiumbeholder med doseringsventil og en polypropyl­enaktuator med dosisindikator. Den er forsynet med PP-beskyttelseshætte, forseglet i en lukket pose med tørremiddel (silicagel) og pakket i kartonæske.

Hver beholder indeholder 120 afmålte doser.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Epione Medicine ApS

Kanalholmen 14L

2650 Hvidovre

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 71853

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 23. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. november 2024