****

14. oktober 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Airflusal Forspiro, afdelt inhalationspulver (Paranova)**

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

28710

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Airflusal Forspiro

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afdelt dosis af Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dosis afgiver

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Dette svarer til en leveret dosis på 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram fluticasonpropionat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver afdelt dosis indeholder 11,33 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Afdelt inhalationspulver (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Astma

Airflusal Forspiro er indiceret til regelmæssig behandling af astma i tilfælde, hvor det er hensigtsmæssigt at anvende et kombinationspræparat (langtidsvirkende β2-agonist og inhaleret kortikosteroid):

* 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.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Airflusal Forspiro er indiceret til symptomatisk behandling hos KOL-patienter med et FEV1 < 60 % af forventet normal (inden bronkodilatator) og gentagne forværringer i anamnesen, og som har betydelige symptomer til trods for regelmæssig behandling med bronkodilatator.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Administration**
Airflusal Forspiro er kun til inhalationsbrug.

Patienterne skal gøres opmærksomme på, at de skal anvende Airflusal Forspiro 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 (dosis) af Airflusal Forspiro, og dosis kan kun ændres på lægens anvisning.

Patienterne skal have den styrke af Airflusal Forspiro, 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.

**Anbefalet dosering**

Astma

*Voksne og unge på 12 år og derover*

En inhalation af 250 mikrogram fluticasonpropionat og 50 mikrogram salmeterol to gange daglig.

eller

En inhalation af 500 mikrogram fluticasonpropionat og 50 mikrogram salmeterol to gange daglig.

Dosis skal titreres til den laveste effektive dosis. Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med den laveste styrke af kombinationen givet to gange dagligt, kan behandling med inhalationssteroid alene eventuelt forsøges.

Som et alternativ kan de patienter, der har behov for langtidsvirkende ß2-agonister, titreres ned til Airflusal Forspiro én gang daglig, hvis lægen mener, det vil være tilstrækkeligt til at kontrollere symptomerne. I så fald anbefales det, at patienter med natlige symptomer tager Airflusal Forspiro om aftenen, og patienter med symptomer om dagen tager Airflusal Forspiro om morgenen.

Hos voksne eller unge med moderat persisterende astma (defineret som patienter med daglige symptomer, daglig brug af anfaldsmedicin og moderat til svært begrænset peak-flow), der har brug for hurtig astmakontrol, kan det overvejes at anvende Airflusal Forspiro i en kortvarig prøveperiode som indledende vedligeholdelsesbehandling. I så tilfælde er den anbefalede startdosis en inhalation af 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

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 med astma. Airflusal Forspiro er ikke beregnet til indledende behandling af mild astma.

Styrken med salmeterol/fluticasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram er ikke velegnet til voksne og børn med svær astma. Det anbefales at fastlægge den hensigtsmæssige dosering af inhaleret kortikosteroid, før der anvendes en fast kombination hos patienter med svær astma.

Der findes lægemidler med andre styrker af salmeterol/fluticason, der kan anvendes til doseringer, der ikke kan opnås med Airflusal Forspiro.

KOL

*Voksne*

En inhalation af 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

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 Forspiro hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Airflusal Forspiro bør ikke anvendes til børn.

**Brugsvejledning**

Patienterne skal have demonstreret, hvordan de skal bruge Airflusal Forspiro, og det skal regelmæssigt kontrolleres, at de bruger inhalatoren korrekt.

Inhalatoren indeholder 60 doser med medicin i pulverform i en foliestrip. Den har en dosistæller, der viser, hvor mange doser der er tilbage, og som tæller ned fra 60 til 0. Når patienten når til de sidste 10 doser, vil tallene blive vist på en rød baggrund.

Inhalatoren kan ikke genfyldes. Den skal bortskaffes og erstattes af en ny, når den er tom.



**Inden brug af inhalatoren**

* Den gennemsigtige låge til sidekammeret åbnes.
* Foliestrippen fjernes fra kammeret ved at rive hele foliestrippen forsigtig af mod ’tænderne’ ved kammeret, som vist nedenfor. Der må **ikke trækkes eller hives** i strippen.



* Lågen til sidekammeret lukkes og den anvendte strip bortskaffes.

**Bemærk!** Efterhånden som inhalatoren bruges, vil kammeret gradvist blive fyldt op med brugte strips. Det stykke af foliestrippen, der har **sorte streger, indeholder ikke medicin**. På et tidspunkt vil de nummererede dele af strippen komme til syne i kammeret på siden af inhalatoren. **Der må aldrig være mere end 2 stykker af foliestrippen** i kammeret, da det kan blokere inhalatoren. Strippen skal rives forsigtigt af, som vist ovenfor, og bortskaffes på sikker vis.

**Brug af inhalatoren**

Inhalatoren holdes i hænderne, som vist på billederne.

1. **Åbn**



* Beskyttelseshætten **åbnes i en nedadgående bevægelse**, så mundstykket kommer til syne
* Dosistælleren kontrolleres for at se, hvor mange doser der er tilbage.
1. **Klargøring af dosis**



* Kanten af det **hvide topstykke løftes op.** Sidekammeret lukkes.

 **Bemærk**! Det hvide topstykke bør først betjenes, når patienten er klar til at inhalere en dosis af medicinen. Hvis patienten piller ved det hvide topstykke, kan der gå nogle doser til spilde.



* **Åbn:** **Det hvide topstykke føres så langt til siden som muligt**, indtil der høres et klik. Denne bevægelse skubber en ny dosis på plads med tallet angivet på toppen.



* **Luk:** Herefter **lukkes det hvide topstykke helt**, så det **klikkes** tilbage til udgangspositionen.

 Inhalatoren er nu klar til øjeblikkelig brug.

1. **Inhalation af dosis**
* Patienten skal puste ud, så meget som muligt på afstand fra inhalatorens mundstykke. **Der må aldrig åndes direkte ind i inhalatoren**, da det kan påvirke dosen.
* Inhalatoren holdes vandret med **beskyttelseshætten pegende nedad**.
* Læberne lukkes tæt om mundstykket.
* Patienten tager en **jævn** og **dyb indånding** gennem inhalatoren, ikke gennem næsen.



* Inhalatoren fjernes fra munden, og **patienten holder vejret i 5-10 sekunder**, eller i så lang tid som muligt uden ubehag.
* Herefter puster patienten langsomt ud, **men ikke ind i inhalatoren**.
* Beskyttelseshætten lukkes over mundstykket.
* Munden skylles med vand, der spyttes ud. Det kan være med til at forebygge svampeinfektion i munden og hæshed.

**Rengøring**

* Ydersiden af mundstykket tørres om nødvendigt af med en ren og tør serviet.
* Inhalatoren må ikke skilles ad for at rengøre den eller af nogen anden årsag!
* Inhalatorens dele må ikke renses med vand eller vådservietter, da fugt kan påvirke dosis!
* Der må aldrig indføres nåle eller andre skarpe genstande i mundstykket eller nogen anden del af inhalatoren, da det kan beskadige den!

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forværring af sygdommen

Airflusal Forspiro 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 anfaldsmedicin til lindring af akutte astmaanfald inden for rækkevidde.

Behandlingen med Airflusal Forspiro 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 Forspiro. Patienterne skal instrueres i at fortsætte behandlingen, men kontakte lægen, hvis deres astmasymptomer ikke kommer under kontrol eller bliver værre efter opstart af Airflusal Forspiro.

Øget brug af behovsmedicin (korttidsvirkende bronkodilatatorer) eller nedsat respons overfor behovsmedicin betyder forværring, og patienten bør revurderes af en læge.

Pludselig og progressiv forværring i astmakontrollen 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 Forspiro gradvist. Det er vigtigt at revurdere patienten regelmæssigt under nedtrapningen. Der skal anvendes den laveste effektive dosis af salmeterol/fluticason (se pkt. 4.2).

Hos KOL-patienter, der oplever eksacerbationer, er der som regel brug for behandling med systemiske kortikosteroider. Patienterne skal derfor instrueres i at kontakte lægen, hvis deres symptomer forværres under behandling med Airflusal Forspiro.

Behandlingen med Airflusal Forspiro bør ikke stoppes brat hos patienter med astma, da det medfører en risiko for eksacerbation. Behandlingen bør nedtrappes under lægeligt opsyn. Hos KOL-patienter kan behandlingsophør også være forbundet med symptomatisk dekompensation og bør derfor foregå under lægeligt opsyn.

Ligesom alle andre inhalerede lægemidler indeholdende kortikosteroider bør Airflusal Forspiro administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose samt svampeinfektioner, virale infektioner eller andre infektioner i luftvejene. Hvis det er indiceret, bør passende behandling iværksættes omgående.

Kardiovaskulære virkninger

I sjældne tilfælde kan Airflusal Forspiro forårsage hjertearytmier, såsom supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimren, og et mildt og forbigående fald i serumkalium ved brug af høje doser. Airflusal Forspiro bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med svær kardiovaskulær sygdom, abnorm hjerterytme, samt hos patienter med diabetes mellitus, tyrotoksikose eller ukorrigeret hypokaliæmi, og hos patienter med disponering for lave serumkaliumniveauer.

 Hyperglykæmi

 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.

 Paradoks bronkospasme

Ligesom med andre inhalationsbehandlinger kan der forekomme paradoksale bronkospasmer med øget pibende vejrtrækning og åndenød umiddelbart efter administration. Paradoks bronkospasme responderer på en bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles. Airflusal Forspiro bør seponeres øjeblikkeligt, patienten skal vurderes, og om nødvendigt skal der iværksættes en anden behandling.

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

 Systemiske kortikosteroide bivirkninger

Der kan indtræde systemiske effekter 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, binyreinsufficiens, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom og i sjældnere tilfælde en række psykiske eller adfærdsmæssige virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (særligt hos børn) (se afsnittet ’Pædiatrisk population’ nedenfor for oplysninger om systemiske bivirkninger af inhalerede kortikosteroider hos børn og unge). **Det er derfor vigtigt, at patienten 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 binyrekrise. Der er også beskrevet meget sjældne tilfælde af binyreinsufficiens og akut binyrekrise ved brug af fluticasonpropionat i doser fra 500 mikrogram til højst 1000 mikrogram. De situationer, der potentielt kan udløse en akut binyrekrise, omfatter trauma, kirurgi, infektion eller hurtig nedsættelse af dosis. 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.

 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. Disse patienter bør derfor behandles med særlig omhyggelighed og adrenokortikal funktion bør jævnligt monitoreres. 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. Der er også en øget risiko for systemiske bivirkninger, hvis fluticasonpropionat kombineres med andre potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

 Interaktioner med potente CYP3A4 hæmmere

 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 salmeterol (se pkt. 4.5).

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.

Pædiatrisk population

Børn og unge < 16 år, der tager høje doser af fluticasonpropionat (typisk ≥ 1000 mikrogram/dag), kan have en særlig risiko. Der kan opstå systemiske virkninger, særligt ved brug af høje doser i længere tid. Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyreinsufficiens, akut binyrekrise og vækstretardering hos børn og unge, og i sjældnere tilfælde en række psykiske og adfærdsmæssige virkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression. Det bør overvejes at henvise barnet eller den unge til en pædiatrisk lungespecialist.

Det anbefales at måle højden regelmæssigt hos børn, der får langvarig behandling med inhalerede kortikosteroider. **Dosen af inhaleret kortikosteroid skal reduceres til den laveste dosis, der opretholder effektiv symptomkontrol.**

Hjælpestoffer

Airflusal Forspiro indeholder op til 11,57 mg lactose pr. dosis. Denne mængde giver normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffer lactose indeholder små mængder mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

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

ß-adrenerge blokkere kan svække effekten af salmeterol eller have antagonistisk effekt. Både ikke-selektive og selektive β-blokkere bør undgås, medmindre der er tvingende indikation for brug heraf. Behandling med ß2-agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi. Særlig forsigtighed tilrådes ved akut svær astma, da denne virkning kan forstærkes ved samtidig behandling med xanthinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig brug af andre β-adrenerge lægemidler kan have en potentielt additiv virkning.

Fluticasonpropionat

Under normale omstændigheder opnås der lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat efter inhaleret administration, hvilket skyldes first-pass-metabolisme og høj systemisk clearance via cytochrom CYP3A4 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 CYP3A4-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. Der er rapporteret om tilfælde af Cushings syndrom og binyreinsufficiens. Denne kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske glukokortikoidrelaterede bivirkninger.

I et lille studie med raske frivillige medførte den 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 cobicistat-holdige lægemidler, og moderate CYP3A-hæmmere, såsom erythromycin, forventes også at øge den systemiske eksponering for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig behandling bør undgås, medmindre fordelen opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Salmeterol

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt en 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 Cmax og 15 gange 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 blodkaliumniveaur. 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 Cmax og 1,2 gange AUC). Samtidig administration af erythromycin var ikke forbundet med nogen alvorlige bivirkninger.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

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

 Airflusal Forspiro bør kun overvejes som behandling til gravide kvinder, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver potentiel risiko for fostret.

 Der skal anvendes den laveste effektive dosis af fluticasonpropionat, der kan opretholde tilstrækkelig astmakontrol til 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 nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Airflusal Forspiro skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Da Airflusal Forspiro 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.

De bivirkninger, der er blevet forbundet med salmeterol/fluticasonpropionat, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), 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 svælgPneumoni (hos KOL-patienter)Bronchitis | AlmindeligAlmindelig1,3,5Almindelig1,3 |
| Immunsystemet  | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:Kutane overfølsomhedsreaktionerAngioødem (primært ansigtsødem og oropharyngealt ødem)Vejrtrækningssymptomer (dyspnø)Vejrtrækningssymptomer (bronkospasme)Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock | Ikke almindeligSjældenIkke almindeligSjældenSjælden |
| Det endokrine system  | Cushings syndrom, cushingoide træk, binyreinsufficiens, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed | Sjælden4 |
| Metabolisme og ernæring  | HypokaliæmiHyperglykæmi | Almindelig3Ikke almindelig4 |
| Psykiske forstyrrelser  | AngstSøvnforstyrrelserAdfærdsændringer, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (primært hos børn)Depression, aggression (primært hos børn) | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt |
| Nervesystemet  | HovedpineTremor | Meget almindelig1Ikke almindelig |
| Øjne  | KataraktGlaukomSløret syn (se også pkt. 4.4) | Ikke almindeligSjælden4Ikke kendt |
| Hjerte  | PalpitationerTakykardiHjertearytmier (inklusive supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)AtrieflimrenAngina pectoris | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenIkke almindeligIkke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | NasopharyngitisSvælgirritationHæshed/dysfoniSinuitisParadoksal bronkospasme | Meget almindelig2,3AlmindeligAlmindeligAlmindelig1,3Sjælden4 |
| Hud og subkutane væv  | Kontusioner | Almindelig1,3 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | MuskelkramperTraumatiske frakturerArtralgiMyalgi | AlmindeligAlmindelig1,3AlmindeligAlmindelig |

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

5 Se pkt. 5.1.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkninger af behandling med ß2 -agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er blevet indberettet, men de er som regel forbigående og aftager med regelmæssig behandling.

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

Airflusal Forspiro bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

På grund af fluticasonpropionat-komponenten kan nogle patienter opleve hæshed og candidiasis (trøske) i mund og svælg og i sjældne tilfælde også i øsofagus. Både hæshed og forekomsten af candidiasis kan nedsættes 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 salmeterol/fluticason 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 formodedebivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Tegn og symptomer på overdosering af salmeterol ses svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis behandlingen med Airflusal Forspiro skal seponeres på grund af overdosering af ß-agonist-komponenten i lægemidlet, bør det overvejes at give passende steroidbehandling som erstatning. Der kan desuden indtræde hypokaliæmi, og niveauet af serum-kalium skal derfor monitoreres. Kaliumtilskud skal 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

Patientens binyrebarkfunktion bør monitoreres og systemisk behandling med kortikosteroid kan være nødvendigt. Efter stabilisering bør behandling fortsættes med inhaleret kortikosteroid i den anbefalede dosering. Se pkt. 4.4: Risiko for binyrebarksuppression.

Ved såvel akut som kronisk overdosering af fluticasonpropionat, skal behandling med Airflusal Forspiro fortsættes i laveste effektive dosis.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 06. Adrenergica komb. m. corticosteroider/andre midler, ex. anticholinergica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger:

Airflusal Forspiro 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 der ses 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 patienter 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 %** |
| **Lavdosis-ICS** (≤ 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag) | **75 %** | **44 %** | **60 %** | **28 %** |
| **Middeldosis-ICS** (< 500-1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)  | **62 %** | **29 %** | **47 %** | **16 %** |
| **Samlede resultater på tværs af de 3 behandlingsniveauer** | **71 %** | **41 %** | **59 %** | **28 %** |

\* Velkontrolleret astma blev defineret som: ≤ 2 dage med en symptomscore større end 1 (symptomscore 1 er defineret som ’symptomer i en kort periode i løbet af dagen’); behov for korttidsvirkende ß2-agonister (behovsmedicin (SABA)) på ≤ 2 dage og ≤ 4 gange/uge; > 80 % af forventet morgen-ekspiratorisk peak flow; ingen opvågninger om natten, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger med behandlingsændringer til følge.

\*\* Total astmakontrol: ingen symptomoptræden eller brug af SABA, mindst 80 % af forventet morgen-ekspiratorisk peak flow; 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 dagligt 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 dagligt (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 ß-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 dagligt. Den lille stigning i ß-agonistrelaterede bivirkninger bør tages i betragtning af lægen, hvis det overvejes at fordoble dosis af Airflusal Forspiro hos voksne patienter, der kræver yderligere kortvarig (op til 14 dages) behandling med inhaleret kortikosteroid.

**Kliniske forsøg vedrørende KOL**

TORCH var et 3-årigt studie til vurdering af virkningen af behandling med salmeterol/FP 50/500 mikrogram to gange dagligt, salmeterol 50 mikrogram to gange dagligt, FP 500 mikrogram to gange dagligt eller placebo på mortaliteten af enhver årsag hos patienter med KOL. De KOL-patienter, der ved baseline (inden bronkodilatator) havde et FEV1 < 60 % af forventet normal, blev randomiseret til dobbeltblindet medicinering. Under studiet var det tilladt for patienterne at anvende deres sædvanlige KOL-behandling med undtagelse af andre inhalerede kortikosteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og langvarige systemiske kortikosteroider. Overlevelsesstatus efter 3 år blev fastlagt for alle patienter uden hensyntagen til seponering af studiemedicinen. Det primære endepunkt var reduktion i mortaliteten af enhver årsag efter 3 år med salmeterol/FP kontra placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | **Placebo****n = 1524** | **Salmeterol 50****n = 1521** | **FP 500****n = 1534** | **Salmeterol/FP 50/500****n = 1533** |
| Mortalitet af alle årsager efter 3 år |
| Antal dødsfald (%) | 231(15,2 %) | 205(13,5 %)  | 246(16,0 %) | 193(12,6 %) |
| Risikoforhold kontra placebo (CI’er)p-værdi | Ikke relevant | 0,879 (0,73; 1,06)0,180 | 1,060 (0,89; 1,27)0,525 | 0,825 (0,68; 1,00)0,0521 |
| Risikoforhold salmeterol/FP50/500 kontra komponenter (CI’er)p-værdi | Ikke relevant | 0,932 (0,77; 1,13)0,481 | 0,774(0,64; 0,93)0,007 | Ikke relevant |
| 1 Ikke signifikant p-værdi efter justering for 2 interimanalyser af den primære effekt sammenligning ud fra en log-rank-analyse stratificeret efter rygerstatus.  |

Der var en tendens til forbedret overlevelse hos de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med salmeterol/FP, sammenlignet med placebo over 3 år, men det statistiske signifikansniveau på p ≤ 0,05 blev imidlertid ikke nået.

Procentdelen af patienter, der døde af KOL-relaterede årsager i løbet af de 3 år, var 6,0 % med placebo, 6,1 % med salmeterol, 6,9 % med FP og 4,7 % med salmeterol/FP.

Det gennemsnitlige antal af moderate til svære eksacerbationer pr. år var signifikant reduceret med salmeterol/FP sammenlignet med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitlig procent i salmeterol/FP-gruppen 0,85, sammenlignet med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,96 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette svarer til en reduktion i forekomsten af moderate til svære eksacerbationer på 25 % (95 % CI: 19 % til 31 %; p < 0,001) sammenlignet med placebo, 12 % sammenlignet med salmeterol (95 % CI: 5 % til 19 %, p = 0,002) og 9 % sammenlignet med FP (95 % CI: 1 % til 16 %, p= 0,024). Salmeterol og FP reducerede i signifikant grad forekomsten af eksacerbationer i forhold til placebo med hhv. 15 % (95 % CI: 7 % til 22 %; p < 0,001) og 18 % (95 % CI: 11 % til 24 %; p < 0,001).

Den helbredsrelaterede livskvalitet, målt ved St. George’s Respiratory Questionnaire (SRGQ), blev forbedret med alle tre aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige forbedring over tre år med salmeterol/fluticason var -3,1 enheder sammenlignet med placebo (95 % CI: -4,1 til -2,1; p < 0,001), -2,2 enheder sammenlignet med salmeterol (p < 0,001) og -1,2 enheder sammenlignet med FP (p = 0,017). Et fald på 4 enheder anses for at være af klinisk relevans.

Sandsynligheden for at få pneumoni indberettet som en bivirkning i løbet af tre år blev vurderet at være 12,3 % med placebo, 13,3 % med salmeterol, 18,3 % med FP og 19,6 % med salmeterol/FP (risikoforhold for salmeterol/FP kontra placebo: 1,64; 95 % CI: 1,33 til 2,01, p < 0,001). Der var ingen stigning i pneumonirelaterede dødsfald. Antallet af dødsfald under behandlingen, der blev vurderet primært at skyldes pneumoni, var 7 med placebo, 9 med salmeterol, 13 med FP og 8 med salmeterol/FP. Der var ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefraktur (5,1 % med placebo, 5,1 % med salmeterol, 5,4 % med FP og 6,3 % med salmeterol/FP). Risikoforhold for salmeterol/FP kontra placebo: 1,22; 95 % CI: 0,87 til 1,72, p = 0,248.

Placebokontrollerede kliniske forsøg af 6 og 12 måneders varighed har vist, at regelmæssig brug af salmeterol/FP 50/500 mikrogram forbedrer lungefunktionen og reducerer åndenød og brug af akutmedicin.

SCO40043 og SCO100250 var randomiserede, dobbeltblindede replikationsstudier med parallelgrupper, hvor der blev foretaget en sammenligning af virkningen af salmeterol/FP 50/250 mikrogram to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt til KOL-behandling i den Europæiske Union) kontra salmeterol 50 mikrogram to gange dagligt på den årlige forekomst af moderate/svære eksacerbationer hos KOL-patienter med FEV1 under 50 % af forventet værdi og eksacerbationer i anamnesen. Moderate/svære eksacerbationer var defineret som symptomforværring, der krævede behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller indlæggelse.

Forsøgene havde en 4-ugers indkøringsperiode, hvor alle forsøgsdeltagere fik åben behandling med salmeterol/FP 50/250 for at standardisere den medicinske KOL-behandling og stabilisere sygdommen inden randomisering til blindet forsøgsbehandling i 52 uger. Forsøgsdeltagerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til salmeterol/FP 50/250 (total ITT-n = 776) eller salmeterol (total ITT-n = 778). Inden indkøringen fik forsøgsdeltagerne seponeret tidligere KOL-lægemidler med undtagelse af korttidsvirkende bronkodilatatorer. Samtidig brug af inhalerede langtidsvirkende bronkodilatatorer (ß2-agonist og antikolinergikum), kombinationspræparater med ipratropium/salbutamol, orale ß2-agonister og theophyllinpræparater var ikke tilladt i behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tilladte til akut behandling af KOL-eksacerbationer i henhold til specifikke retningslinjer for brugen. Forsøgsdeltagerne brugte salbutamol efter behov i løbet af studierne.

Resultaterne af begge studier viste, at behandling med salmeterol/FP 50/250 resulterede i en signifikant lavere årlig forekomst af moderate/svære KOL-eksacerbationer end behandling med salmeterol (SCO40043: hhv. 1,06 og 1,53 pr. patientår, forekomstratio på 0,70; 95 % CI: 0,58 til 0,83, p < 0,001; SCO100250: hhv. 1,10 og 1,59 pr. patientår, forekomstratio på 0,70; 95 % CI: 0,58 til 0,83, p < 0,001). Resultaterne af de sekundære effektmål (tid til første moderate/svære eksacerbation, årlig forekomst af eksacerbationer der kræver orale kortikosteroider, og FEV1 om morgenen inden dosering) var signifikant bedre med salmeterol/FP 50/250 mikrogram to gange dagligt end med salmeterol. Bivirkningsprofilerne var ensartede med undtagelse af en højere forekomst af pneumonier og lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) i den gruppe, der fik salmeterol/FP 50/250 mikrogram 2 gange dagligt, end i gruppen, der fik salmeterol. Pneumonirelaterede hændelser blev indberettet hos 55 (7 %) af patienterne i gruppen, der fik salmeterol/FP 50/250 mikrogram to gange dagligt, og hos 25 (3 %) af patienterne i salmeterolgruppen. Den øgede forekomst af indberettet pneumoni med salmeterol/FP 50/250 mikrogram to gange dagligt synes at være af samme omfang som forekomsten af indberetninger efter behandling med salmeterol/FP 50/500 mikrogram to gange dagligt i TORCH.

**Astma**

The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

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

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterol- FP (n = 5.834) | FP alene(n = 5.845) | Salmeterol- FP(n = 3.107) | FP alene(n = 3.101) |
| Sammensatte endepunkter(astmarelaterede hospitalsindlæggelser, endotracheal intubation, eller dødsfald) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) | 27 (0,9 %) | 21 (0,7 %) |
| Salmeterol- FP/FP Hazard ratio (95 % CI) | 1,029(0,638-1,662)a |  | 1,285(0,726-2,272)b |  |
| Dødsfald | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astmarelaterede hospitalsindlæggelser | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotracheal intubation | 0 | 2 | 0 | 0 |

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

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

For det sekundære effekt endepunkt, blev der i begge studier set reduktion i tiden indtil første ast-ma eksacerbation for salmeterol-FP sammenlignet med FP, dog var det kun AUSTRI, der viste statistisk signifikans:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterol- FP (n = 5.834) | FP alene(n = 5.845) | Salmeterol-FP(n = 3.107) | FP alene(n = 3.101) |
| Antal forsøgspersoner med astma eksacerbation | 480 (8 %) | 597 (10 %) | 265 (9 %) | 309 (10 %) |
| Salmeterol-FP Hazard ratio (95 % CI) | 0,787(0,698; 0,888) | 0,859(0,729; 1,012) |

*Pædiatrisk population:*

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

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

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

Der var ingen andre forskelle i sikkerhedsprofilen mellem behandlingsarmene.

*Lægemidler mod astma, der indeholder fluticasonpropionat, under graviditet*

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

Inden for astma kohorte af 5.362 første trimester ICS-eksponerede graviditeter, blev der identificeret 131 diagnostiserede *MCM*er; 1.612 (30 %) FP-eksponerede eller salmeterol- FP-eksponerede, hvoraf der blev identificeret 42 diagnosticerede *MCM*er. Den justerede odds ratio for *MCM*er diagnostiseret efter 1 år var 1,1 (95 % CI: 0,5 – 2,3) for FP-eksponerede versus ikke-FP ICS-eksponerede kvinder med moderat astma og 1,2 (95 % CI: 0,7 – 2,0) for kvinder med betydelig til alvorlig astma. Der blev ikke set nogen forskel i risikoen for *MCM* efter første trimester-eksponering, for FP alene sammenlignet med salmeterol-FP i kombination. Den absolutte risiko for *MCM* på tværs af astma sværhedsgrader, varierede fra 2,0 til 2,9 pr. 100 FP-eksponerede graviditeter, hvilket er sammenlignelig med resultaterne fra et studie af 15.840 graviditeter, der ikke var eksponerede for astma behandlinger i General Practice Research Database (2,8 *MCM* forekomster pr. 100 graviditeter).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Til farmakokinetiske formål kan hver komponent 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:

Absorption:

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 inhalator. Hos patienter med astma eller KOL 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 tilgængelighed på under 1 %. Den systemiske eksponering stiger lineært med øget inhaleret dosering.

Fordeling:

Fordelingen af fluticasonpropionat er kendetegnet af høj plasmaclearance (1.150 ml/min), et stort fordelingsvolumen ved steady-state (cirka 300 L) og en terminal halveringstid på cirka 8 timer.

Plasmaproteinbindingsgraden er 91 %.

Biotransformation:

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.

Elimination:

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.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De eneste sikkerhedsmæssige problemer for human brug, der blev udledt af dyreforsøg med salmeterolxinafoat 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 dyreforsøg synes dog ikke at være af relevans for mennesker, der får de anbefalede doser. Dyreforsøg med salmeterolxinafoat 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 abnormaliteter. Hverken salmeterolxinafoat eller fluticasonpropinat har vist at være potentielt genotoksisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ℃.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Inhalationsanordning af plast indeholdende en OPA/Al/PVC-alu-blister med 60 afdelte doser af pulverblanding.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Marielundvej 46 D

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62467

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. august 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. oktober 2021