

 14. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Flusacomb, inhalationspulver, afdelt**

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

32642

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flusacomb

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enkelt inhalation giver en afgivet dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 47 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 231 eller 460 mikrogram fluticasonpropionat.

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder 12 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver, afdelt

Engangsinhalator af rubinrød/hvid plast, der indeholder en blisterstrip med 60 jævnt fordelte blisterlommer. Blisterlommerne indeholder et hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Astma*

Flusacomb er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor brug af et kombinationsprodukt (langtidsvirkende β2-agonist og inhaleret kortikosteroid) er hensigtsmæssig:

- patienter, der ikke har opnået tilstrækkelig sygdomskontrol med inhalerede kortikosteroider og en korttidsvirkende β2-agonist til inhalation efter behov.

eller

- patienter, der allerede har opnået tilstrækkelig sygdomskontrol med både et inhaleret kortikosteroid og en langtidsvirkende β2-agonist.

*Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*

Flusacomb er indiceret til symptomatisk behandling af KOL-patienter med FEV1< 60 % af forventet normalværdi (før administration af bronkodilator) og en anamnese med tilbagevendende eksacerbationer, der har signifikante symptomer til trods for regelmæssig behandling med en bronkodilator.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Administrationsvej: Til inhalation.

Patienterne skal informeres om, at Flusacomb skal anvendes dagligt for at opnå optimal virkning, også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal revurderes jævnligt af en læge for at sikre, at den Flusacomb-styrke, de får, stadig er optimal, og at den kun bliver ændret på anvisning af lægen.

Patienterne skal have Flusacomb i den styrke fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres sygdom. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for det anbefalede regime, bør der ordineres passende doser af en β2-agonist og/eller et kortikosteroid.

Anbefalede doser:

*Astma*

*Voksne og unge på 12 år og derover*

- Én inhalation af 50 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

eller

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

**Dosis skal titreres til den laveste dosis, hvormed der opretholdes effektiv symptomkontrol. Hvis der kan opretholdes symptomkontrol med den laveste styrke af kombinationen to gange dagligt, kan behandling med et inhaleret kortikosteroid alene afprøves.**

Alternativt kan patienter, der har behov for en langtidsvirkende β2-agonist, titreres til Flusacomb én gang dagligt, hvis den ordinerende læge vurderer, at det er tilstrækkeligt til at opretholde sygdomskontrol. I tilfælde af dosering én gang dagligt bør patienter med natlige symptomer i anamnesen tage dosen om aftenen, og patienter, der primært har symptomer i dagtimerne, bør tage dosen om morgenen.

Det kan overvejes at forsøge kortvarigt med salmeterol/fluticasonpropionat som initial vedligeholdelsesbehandling hos voksne og unge på 12 år og derover med moderat, persisterende astma (defineret som patienter med daglige symptomer, daglig brug af behovsmedicin og moderat til svært begrænset luftstrømning), hvor der er brug for hurtig astmakontrol. I disse tilfælde er den anbefalede dosis én inhalation af 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt (der skal anvendes et andet fastdosis-kombinationspræparat med salmeterol og fluticasonpropionat for at opnå doseringen på 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat). Når der er opnået astmakontrol, skal behandlingen revurderes, og det skal overvejes, om patienten skal trappes ned til et inhaleret kortikosteroid alene. Det er vigtigt, at patienten bliver revurderet jævnligt i forbindelse med nedtrapningen.

Der er ikke påvist nogen tydelig fordel sammenlignet med brug af inhaleret fluticasonpropionat alene som initial vedligeholdelsesbehandling, hvis et eller to af sværhedskriterierne mangler. Generelt forbliver inhalerede kortikosteroider førstelinjebehandlingen for de fleste patienter. Flusacomb er ikke beregnet til initial behandling af mild astma. Produktet i styrken 50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram fluticasonpropionat er ikke velegnet til voksne og børn med svær astma. Det anbefales at klarlægge den hensigtsmæssige dosis af inhaleret kortikosteroid, før der anvendes et kombinationspræparat hos patienter med svær astma.

*Pædiatrisk population*

Flusacomb bør ikke anvendes hos børn og unge under 12 år.

KOL

Voksne:

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

*Særlige patientgrupper*

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

Anvendelse af inhalatoren

1. Patienten skal holde inhalatoren i den ene hånd og anbringe tommelfingeren på den anden hånd på fingergrebet. Herefter skal patienten skubbe fingergrebet så langt, som det kan komme, indtil patienten hører et klik. Derved åbnes der et lille hul i mundstykket.

2. Patienten skal holde inhalatoren med mundstykket pegende mod sig selv. Patienten skal skubbe håndtaget så langt væk fra mundstykket, som det kan komme, indtil det klikker. Derved anbringes der en dosis af lægemidlet i mundstykket.

3. Hver gang håndtaget bliver trukket tilbage, bliver der åbnet en blisterlomme inden i inhalatoren, og pulveret gøres klar til, at patienten kan inhalere det. Patienten må ikke lege med håndtaget, da det åbner blisterlommerne, så lægemidlet går til spilde.

4. Før patienten indånder dosen fra inhalatoren, skal patienten holde inhalatoren væk fra munden og puste så langt ud som muligt uden at føle ubehag. Patienten må ikke ånde ind i mundstykket.

5. Herefter skal patienten anbringe mundstykket mod læberne. Patienten skal tage en jævn og dyb indånding gennem inhalatoren. Patienten må ikke ånde ind gennem næsen.

6. Patienten skal fjerne inhalatoren fra munden og holde vejret i cirka 10 sekunder, eller så længe som muligt uden at føle ubehag.

7. Patienten skal puste langsomt ud.

8. Patienten skal skylle munden med vand efter indånding af lægemidlet og spytte vandet ud. Det kan hjælpe med at forebygge svamp og hæshed.

9. Patienten lukker inhalatoren ved at skubbe fingergrebet tilbage mod sig selv, så langt som det kan komme. Patienten skal sørge for, at inhalatoren klikker. Håndtaget vender tilbage til udgangspunktet og genindstilles.

10. Inhalatoren er nu klar til brug igen.

Tælleren på toppen af inhalatoren viser hvor mange doser, der er tilbage. Den tæller ned til 0. Tallene 5 til 0 vises i rød for at gøre patienten opmærksom på, at der kun er nogle få doser tilbage. Når tælleren viser 0, er inhalatoren tom.

Rengøring af inhalatoren

Mundstykket på Flusacomb rengøres ved at tørre det over med en tør serviet.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sygdomsforværring

Flusacomb må ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer, som kræver en hurtigt- og korttidsvirkende bronkodilator. Patienterne skal informeres om, at de altid skal have deres inhalator med anfaldsmedicin, som skal anvendes mod akutte astmaanfald, på sig.

Patienterne må ikke starte behandling med Flusacomb under en eksacerbation, eller hvis de har signifikant eller akut astmaforværring.

Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Flusacomb. Patienterne skal informeres om, at de skal fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller forværres efter opstart af Flusacomb.

Øget behov for brug af anfaldsmedicin (korttidsvirkende bronkodilatorer) eller nedsat respons på anfaldsmedicin er tegn på nedsat kontrol, og patienten bør vurderes af en læge.

Pludselig og progressiv forværring af astmakontrollen er potentielt livstruende, og patienten skal straks vurderes af en læge. Det bør overvejes at øge kortikosteroid­behandlingen.

Når astmasymptomerne er kommet under kontrol, kan det overvejes at reducere dosis af Flusacomb gradvist. Det er vigtigt, at patienterne bliver vurderet jævnligt i forbindelse med nedtrapningen. Der skal anvendes den laveste effektive dosis af Flusacomb (se pkt. 4.2).

Hos patienter med KOL, der oplever eksacerbationer, er behandling med systemiske steroider typisk indiceret. Derfor skal patienterne informeres om, at de skal søge læge, hvis symptomerne forværres med Flusacomb.

Behandlingen med Flusacomb bør ikke stoppes brat hos patienter med astma som følge af risikoen for eksacerbation. Behandlingen bør nedtitreres under lægelig overvågning. Hos patienter med KOL, kan seponering af behandlingen også være forbundet med symptomatisk dekompensation og bør overvåges af en læge.

Som ved andre inhalerede kortikosteroider bør der udvises forsigtighed ved administration af Flusacomb hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose, svampeinfektioner, virusinfektioner eller andre infektioner i luftvejene. Hvis det er indiceret, bør passende behandling iværksættes omgående.

Kardiovaskulære virkninger

I sjældne tilfælde kan Flusacomb forårsage hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli og atrieflimren, og et let, forbigående fald i serumkalium ved høje terapeutiske doser.

Flusacomb skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svære kardiovaskulære sygdomme eller hjertearytmier og hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose eller ukorrigeret hypokaliæmi og hos patienter, der er prædisponerede for lave serumkaliumniveauer.

Hyperglykæmi

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om forhøjet blodsukkerniveau (se pkt. 4.8), og dette skal tages i betragtning ved ordination til patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoksale bronkospasmer

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme paradoksale bronkospasmer med akut forøget hvæsende/pibende vejrtrækning og åndenød efter administration. Paradoksale bronkospasmer responderer på en hurtigtvirkende bronkodilator og skal straks behandles. Flusacomb bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt skal der iværksættes anden behandling.

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med β2-agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er rapporteret, men disse synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Systemiske kortikosteroidvirkninger

Systemiske virkninger kan forekomme med alle inhalerede kortikosteroider, især ved ordination af høje doser i længere perioder. Sandsynligheden for, at sådanne virkninger indtræder, er meget mindre end med orale kortikosteroider. Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom og i sjældnere tilfælde en række psykiske eller adfærdsrelaterede virkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (særligt hos børn) (se afsnittet ’Pædiatrisk population’ nedenfor vedrørende oplysninger om systemiske bivirkninger ved inhalerede kortikosteroider hos børn og unge). **Det er derfor vigtigt, at patienten revurderes jævnligt, og at dosen af inhaleret kortikosteroid reduceres til den laveste dosis, hvormed der opretholdes effektiv astmakontrol.**

Længerevarende behandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider kan resultere i binyrebarksuppression og akut binyrebarkinsufficiens. I meget sjældne tilfælde er binyrebarksuppression og akut binyrebarkinsufficiens også set ved doser fra 500 til under 1.000 mikrogram fluticasonpropionat. Situationer, der potentielt kan udløse akut binyrebarkinsufficiens, omfatter traume, kirurgi, infektion eller hurtig dosisreduktion. Symptomerne er typisk vage og kan omfatte anoreksi, mavesmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, bevidsthedssvækkelse, hypoglykæmi og krampeanfald. Det bør overvejes at føje systemiske steroider til behandlingen i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Den gavnlige virkning af inhalationsbehandlingen med fluticasonpropionat bør minimere behovet for orale steroider, men patienter, der skifter fra orale steroider, kan fortsat have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i en betydelig periode. Derfor bør der udvises særlig forsigtighed ved behandling af sådanne patienter, og binyrebarkfunktionen bør jævnligt monitoreres. Patienter, der tidligere har haft behov for høje kortikosteroiddoser til nødbehandling, kan også være i risikogruppen. Risikoen for nedsat binyrebarkfunktion bør altid tages i betragtning i akutte og elektive situationer, der kan udløse stress, og passende kortikosteroidbehandling skal overvejes. Det kan være nødvendigt med en specialistvurdering af graden af binyreinsufficiens før elektive procedurer.

Ritonavir kan i høj grad øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Derfor bør samtidig brug undgås, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger. 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 inhalerede kortikosteroider. Der er en vis evidens for en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men den er ikke blevet endegyldigt påvist på tværs af alle studier.

Der er ingen endegyldig klinisk evidens for forskelle i risikograden for pneumoni mellem de forskellige klasser af inhalerede kortikosteroider.

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

Risikofaktorerne for pneumoni hos KOL-patienter omfatter aktuel rygning, høj alder, lavt kropsmasseindeks (BMI) og svær KOL.

Interaktioner med potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af systemisk ketoconazol øger den systemiske eksponering for salmeterol i betydelig grad. Dette kan føre til øget forekomst af systemiske virkninger (f.eks. forlænget QTc-interval og palpitationer). Samtidig behandling med ketoconazol eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør derfor undgås, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved salmeterolbehandlingen (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan forekomme ved brug af systemiske og topiske steroider. Hvis patienten får symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog med henblik på en vurdering af mulige årsager, herunder katarakt, glaukom eller sjældne tilstande såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er blevet indberettet efter brug af systemiske og topiske steroider.

Pædiatrisk population

Børn og unge < 16 år, der får høje doser fluticasonpropionat (typisk ≥ 1.000 mikro­gram/dag), kan have en særlige risiko. Systemiske virkninger kan forekomme, især ved ordination af høje doser i længere perioder. Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, akut binyrebarkinsufficiens og væksthæmning hos børn og unge, og i sjældnere tilfælde en række psykiske eller adfærdsrelaterede 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 højden måles jævnligt hos børn i længerevarende behandling med inhalerede kortikosteroider. **Dosen af inhalerede kortikosteroider skal reduceres til den laveste dosis, hvormed der opretholdes effektiv astmakontrol.**

Hjælpestoffer

Flusacomb indeholder lactosemonohydrat, op til 12 mg/dosis. Denne mængde forårsager normalt ikke problemer hos lactoseintolerante personer. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

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

β-adrenerge blokkere kan svække eller antagonisere salmeterols virkning. Både ikke-selektive og selektive ß-blokkere bør undgås, medmindre der er tungtvejende grunde til at anvende dem. Behandling med β2-agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi. Særlig forsigtighed tilrådes ved akut svær astma, da denne virkning kan forstærkes ved samtidig behandling med xanthinderivater, steroider og diuretika.

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

*Fluticasonpropionat*

Under normale omstændigheder opnås der lave plasmakoncentrationer af fluticason­propionat efter administration via inhalation som følge af omfattende førstepassage-metabolisme og høj systemisk clearance via cytochrom CYP3A4 i tarmen og leveren. Det er derfor usandsynligt, at fluticasonpropionat vil medføre klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner.

I et interaktionsstudie med raske forsøgsdeltagere, der fik intranasalt fluticasonpropionat, øgede 100 mg ritonavir (en højpotent cytochrom CYPA4-hæmmer) to gange dagligt plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat flere hundrede gange, hvilket resulterede i markant nedsatte serumkortisolkoncentrationer. Der mangler data om denne interaktion med inhaleret fluticasonpropionat, men der forventes en markant stigning i plasmaniveauet af fluticasonpropionat. Der er rapporter om tilfælde af Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den øgede risiko for systemiske glukokortikoidbivirkninger.

I et lille studie med raske frivillige medførte den lidt mindre potente CYP3A-hæmmer ketoconazol en stigning i eksponeringen for fluticasonpropionat efter en enkelt inhalation på 150 %. Dette resulterede i en større reduktion af plasmakortisol sammenlignet med fluticasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hæmmere, såsom itraconazol og produkter, der indeholder cobicistat, og moderate CYP3A-hæmmere, såsom erythromycin, forventes også at øge den systemiske eksponering for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationerne bør undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske kortikosteroidbivirkninger. I sådanne tilfælde bør patienten monitoreres for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

*Salmeterol*

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt én gang dagligt) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret to gange dagligt) hos 15 raske forsøgsdeltagere i 7 dage resulterede i en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af salmeterol (Cmax var 1,4 gange højere, og AUC var 15 gange højere). Dette kan føre til en øget forekomst af andre systemiske virkninger af salmeterolbehandlingen (f.eks. forlængelse af QTc-interval og palpitationer) sammenlignet med behandling med salmeterol eller ketoconazol alene (se pkt. 4.4).

Der blev ikke set nogen klinisk signifikant indvirkning på blodtryk, hjertefrekvens, blodglucose og kaliumniveau i blodet. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols eliminationshalveringstid og øgede ikke akkumulationen af salmeterol ved gentagne doser.

Samtidig administration af ketoconazol bør undgås, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved salmeterolbehandlingen. 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 dagligt) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret to gange dagligt) hos 15 raske forsøgsdeltagere i 6 dage resulterede i en lille, men ikke statistisk signifikant, stigning i eksponeringen for salmeterol (Cmax var 1,4 gange højere, og AUC var 1,2 gange højere). Samtidig administration af erythromycin var ikke forbundet med nogen alvorlige bivirkninger.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker. I dyreforsøg blev der imidlertid ikke set nogen indvirkning på fertiliteten med salmeterol eller fluticasonpropionat.

Graviditet

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

Administration af Flusacomb til gravide bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver mulig risiko for fostret.

Der bør anvendes den laveste effektive dosis fluticasonpropionat, hvormed der kan opretholdes tilstrækkelig astmakontrol, til behandling af gravide kvinder.

Amning

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

Studier har vist, 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 skal ophøre eller behandling med Flusacomb seponeres, 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.

Flusacomb påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, medmindre der opstår bivirkninger såsom sløret syn.

**4.8 Bivirkninger**

Eftersom Flusacomb indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, må der forventes bivirkninger af samme type og sværhedsgrad som ved brug af hvert enkeltstof. Der er ikke set yderligere bivirkninger ved samtidig anvendelse af de to stoffer.

Bivirkninger, der er blevet sat i forbindelse med salmeterol/fluticasonpropionat, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppighederne er baseret på data fra kliniske studier. Der er ikke taget højde for forekomsten med placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Candidiasis i mund og svælgPneumoni (hos KOL-patienter)BronkitisØsofageal candidiasis | Almindelig Almindelig1,3,5Almindelige1,3 Sjælden |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:Kutane overfølsomhedsreaktionerAngioødem (primært ansigtsødem og orofaryngealt ødem)Luftvejssymptomer (dyspnø)Luftvejssymptomer (bronkospasme)Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock | Ikke almindeligSjældenIkke almindelig SjældenSjælden |
| Det endokrine system | Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed | Sjælden4 |
| Metabolisme og ernæring | HypokaliæmiHyperglykæmi | Almindelig3Ikke almindelig4 |
| Psykiske forstyrrelser | AngstSøvnforstyrrelserÆndret adfærd, herunder psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (især hos børn)Depression, aggression (primært hos børn) | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt |
| Nervesystemet | HovedpineRysten | Meget almindelig1Ikke almindelig |
| Øjne | KataraktGlaukomSløret syn | Ikke almindeligSjælden4Ikke kendt4 |
| Hjerte | PalpitationerTakykardiHjertearytmier, herunder supraventrikulær takykardi og ekstrasystoli).AtrieflimrenAngina pectoris | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenIkke almindeligIkke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | NasopharyngitisSvælgirritationHæshed/dysfoniSinuitisParadoksale bronkospasmer | Meget almindelig2,3 AlmindeligAlmindelig Almindelig1,3 Sjælden4 |
| Hud og subkutane væv | Kontusioner | Almindelig1,3 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | MuskelkramperTraumatiske frakturerArtralgiMyalgi | AlmindeligAlmindelig1,3AlmindeligAlmindelig |

1. Indberettet som ”almindelig” ved placebo
2. Indberettet som ”meget almindelig” ved placebo
3. Indberettet i løbet af 3 år i et KOL-studie
4. Se pkt. 4.4.
5. Se pkt. 5.1.

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med β2-agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er rapporteret, men disse synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme paradoksale bronkospasmer med akut forøget hvæsende/pibende vejrtrækning og åndenød efter administration. Paradoksale bronkospasmer responderer på en hurtigtvirkende bronkodilator og skal straks behandles. Flusacomb bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes der anden behandling.

Fluticasonpropionat kan medføre hæshed og candidiasis (svamp) i mund og svælg og i sjældne tilfælde også i øsofagus hos nogle patienter. Både hæshed og forekomsten af candidiasis i mund og svælg kan reduceres ved at skylle munden med vand og/eller børste tænder efter brug af produktet. Symptomatisk candidiasis i mund og svælg kan behandles med topiske antimykotika, mens behandlingen med Flusacomb fortsættes.

Pædiatrisk population

Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression og væksthæmning hos børn og unge (se pkt. 4.4). Børn kan også opleve angst, søvnforstyrrelser og ændret adfærd, herunder hyperaktivitet og irritabilitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data om overdosering med salmeterol/fluticasonpropionat fra kliniske studier, men der er anført data vedrørende overdosering af begge lægemidler nedenfor:

Tegnene og symptomerne på overdosering af salmeterol er svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis behandling med Flusacomb skal seponeres på grund af overdosering af β-agonist-komponenten, skal passende steroiderstatningsbehandling overvejes. Hypokaliæmi kan også forekomme, og serumkaliumniveauet skal derfor monitoreres. Kaliumerstatning bør overvejes.

*Akut*

Akut inhalation af fluticason i højere doser end de anbefalede kan medføre midlertidig binyrebarksuppression. Dette kræver ikke særlige nødforanstaltninger, eftersom binyrebarkfunktionen normaliseres i løbet af nogle få dage, hvilket kan bekræftes ved plasmakortisolmålinger.

*Kronisk overdosering af inhaleret fluticasonpropionat*

Patientens binyrebarkfunktion bør monitoreres, og behandling med et systemisk kortikosteroid kan være nødvendig. Efter stabilisering bør behandlingen fortsættes med et inhaleret kortikosteroid i den anbefalede dosis. Se pkt. 4.4 vedrørende risikoen for binyrebarksuppression.

Ved såvel akut som kronisk overdosering af fluticasonpropionat bør behandling med Flusacomb fortsættes i en passende dosis med henblik på symptomkontrol.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. Antikolinergika, ATC-kode: R03AK06.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Flusacomb indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virknings­mekanismer.

Virkningsmekanismen for hvert af enkeltstofferne er beskrevet nedenfor.

*Salmeterol*

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β2-adrenoceptor-agonist med en lang sidekæde, som binder til receptorens exo-site.

Sammenlignet med konventionelle korttidsvirkende β2-agonister i de anbefalede doser giver salmeterol en mere langvarig bronkodilatation på minimum 12 timer.

*Fluticasonpropionat*

Fluticasonpropionat administreret via inhalation i de anbefalede doser giver en glukokortikoid antiinflammatorisk virkning i lungerne, der resulterer i reducerede astmasymptomer og -forværringer, med færre bivirkninger end systemisk kortikosteroidbehandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Kliniske astma-studier med salmeterol/fluticasonpropionat*

I et klinisk studie (Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL) af 12 måneders varighed med 3.416 voksne og unge patienter med persisterende astma blev der foretaget af sammenligning af sikkerheden og virkningen af salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver vs. inhaleret kortikosteroid (fluticasonpropionat) alene for at klarlægge, om målene for astmabehandling kunne opnås. Behandlingen blev trappet op hver 12. uge, indtil der blev opnået \*\**total kontrol,* eller indtil den højeste dosis af studielægemidlet blev nået. GOAL viste, at der var flere patienter, der opnåede astmakontrol, i gruppen med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver end i gruppen med inhalerede kortikosteroider alene, og kontrollen blev opnået med en lavere dosis kortikosteroid.

\**Velkontrolleret* astma blev opnået hurtigere med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver end med inhalerede kortikosteroider alene. Der gik 16 dage med behandling med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver, før 50 % af forsøgsdeltagerne opnåede den første individuelle *velkontrollerede* uge, sammenlignet med 37 dage i den gruppe, der fik inhalerede kortikosteroider alene. I en undergruppe bestående af steroid-naive astmatikere var tiden til opnåelse af en individuel *velkontrolleret* uge 16 dage i gruppen, der fik behandling med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver, sammenlignet med 23 dage i gruppen, der fik behandling med inhalerede kortikosteroider alene.

Overordnede resultater af studiet:

|  |
| --- |
| **Procentdel af patienter, som i løbet af 12 måneder opnåede \*velkontrolleret astma (WC) eller \*\*total astmakontrol (TC)** |
| **Behandling før studiet** | **Salmeterol/fluticason-propionat** | **Fluticasonpropionat** |
| **WC** | **TC** | **WC** | **TC** |
| **Ingen inhalerede kortikosteroider** (kun korttidsvirkende β2-agonist) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| **Lav dosis inhaleret kortikosteroid**(≤ 500 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| **Mellemstor dosis inhaleret kortikosteroid** (> 500 til 1.000 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| **Samlede resultater for de 3 behandlingsniveauer** | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

\* Velkontrolleret astma; ≤ 2 dage med en symptomscore over 1 (symptomscore 1 er defineret som ’symptomer i en kort periode i løbet af dagen’); brug af korttidsvirkende β2-agonist på ≤ 2 dage og ≤ 4 gange/uge; ≥ 80 % af forventet morgen-eksspiratorisk peak flow; ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der medfører ændringer i behandlingen.

\*\* Total astmakontrol; ingen symptomer, ingen brug af korttidsvirkende β2-agonist, ≥ 80 % af forventet morgen-eksspiratorisk peak flow, ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

Studieresultaterne tyder på, at salmeterol/fluticasonpropionat 50/100 mikrogram to gange dagligt kan overvejes som initial vedligeholdelsesbehandling hos patienter med moderat persisterende astma, hvor der er behov for hurtig astmakontrol (se pkt. 4.2).

I et dobbeltblindet, randomiseret parallelgruppestudie med 318 patienter ≥ 18 år med persisterende astma blev sikkerheden og tolerabiliteten undersøgt ved administration af to inhalationer af salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver to gange dagligt (dobbeltdosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationerne i hver styrke af salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver i op til 14 dage resulterede i en let forøget forekomst af bivirkninger relateret til ß-agonisten sammenlignet med én inhalation to gange daglige (tremor: 1 patient [1 %] vs. 0; palpitationer: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], muskelkramper: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]), hvorimod forekomsten af bivirkninger, der var relateret til det inhalerede kortikosteroid, var ensartet (f.eks. candidiasis i munden: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], hæshed: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]). Den let forøgede forekomst af bivirkninger relateret til ß-agonisten skal tages i betragtning, hvis det overvejes at fordoble dosen af salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver hos voksne patienter, der i en kortere periode (op til 14 dage) har behov for supplerende inhalerede kortikosteroider.

*Kliniske KOL-studier med salmeterol/fluticasonpropionat*

TORCH var et 3-årigt studie til vurdering af virkningen af behandling med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver 50/500 mikrogram to gange dagligt, salmeterol Diskus 50 mikrogram to gange dagligt, fluticasonpropionat Diskus 500 mikrogram to gange dagligt eller placebo på dødsfald uanset årsag hos patienter med KOL. KOL-patienter med FEV1 < 60 % af forventet normalværdi ved baseline (før administration af bronkodilator) blev randomiseret til dobbeltblindet behandling. Patienternes sædvanlige KOL-behandling var tilladt under studiet, med undtagelse af andre inhalerede kortikosteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og langtidsbehandling med systemiske kortikosteroider. Overlevelsesstatus efter 3 år blev bestemt for alle patienter, uden hensyntagen til, om studielægemidlet var blevet seponeret. Det primære endepunkt var reduktion i dødsfald uanset årsag efter 3 år med salmeterol/fluticasonpropionat vs. placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo****N = 1524** | **Salmeterol 50****N = 1521** | **Fluticason-propionat 500****N = 1534** | **Salmeterol/fluticason-propionat 50/500****N = 1533** |
| Dødsfald uanset årsag efter 3 år |
| Antal dødsfald | 231 | 205 | 246 | 193 |
| (%) | (15,2 %) | (13,5 %) | (16,0 %) | (12,6%) |
| Hazard ratio vs. placebo | N/A | 0,879 | 1,060 | 0,825 |
| (CI) | (0,73; 1,06) | (0,89; 1,27) | (0,68; 1,00) |
| p-værdi | 0,180 | 0,525 | 0,0521 |
| Hazard ratio salmeterol/fluticason-propionat 50/500 vs. enkeltkomponenterne (CI) p-værdi | N/A | 0,932(0,77; 1,13)0,481 | 0,774(0,64; 0,93)0,007 | N/A |

1. Ikke signifikant p-værdi efter justering for 2 interimanalyser af den primære effekt-sammenligning fra en log-rank-analyse, hvor patienterne blev stratificeret ud fra deres rygestatus.

Der var en tendens til øget overlevelse efter 3 år hos de forsøgsdeltagere, der fik behandling med salmeterol/fluticasonpropionat, sammenlignet med placebo, men resultatet var ikke statistisk signifikant (p ≤ 0,05).

Procentdelen af patienter, der inden for 3 år døde af KOL-relaterede årsager, var 6,0 % for placebo, 6,1 % for salmeterol, 6,9 % for fluticasonpropionat og 4,7 % for salmeterol/fluticasonpropionat.

Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år blev signifikant reduceret med salmeterol/fluticasonpropionat i forhold til behandling med salmeterol, fluticasonpropionat og placebo (gennemsnitlig frekvens 0,85 i salmeterol/fluticason­propionat-gruppen vs. 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i fluticasonpropionatgruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette svarer til en reduktion i hyppigheden 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 fluticasonpropionat (95 % CI: 1 % til 16 %, p = 0,024). Hyppigheden af eksacerbationer blev signifikant reduceret med salmeterol og fluticasonpropionat sammenlignet med placebo, henholdsvis med 15 % (95 % CI: 7 % til 22 %; p < 0,001) og 18 % (95 % CI: 11 % til 24 %, p < 0,001).

Den helbredsrelaterede livskvalitet blev forbedret af alle aktive behandlinger sammenlignet med placebo, målt ved St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ). Den gennemsnitlige forbedring over 3 år med salmeterol/fluticasonpropionat 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 fluticasonpropionat (p = 0,017). En reduktion på 4 enheder betragtes som klinisk relevant.

Den estimerede sandsynlighed for i løbet af 3 år at få pneumoni indberettet som bivirkning var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for fluticasonpropionat og 19,6 % for salmeterol/fluticasonpropionat (hazard ratio for salmeterol/fluticasonpropionat vs. placebo: 1,64; 95 % CI: 1,33 til 2,01, p < 0,001). Der var ingen stigning i pneumoni­relaterede dødsfald; antal dødsfald under behandlingen, hvor pneumoni blev anset for at være den primære årsag, var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for fluticasonpropionat og 8 for salmeterol/fluticasonpropionat. Der var ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefrakturer (5,1 % for placebo, 5,1 % for salmeterol, 5,4 % for fluticasonpropionat og 6,3 % for salmeterol/fluticasonpropionat); hazard ratio for salmeterol/fluticason­propionat vs. placebo: 1,22; 95 % CI: 0,87 til 1,72, p = 0,248.

Placebokontrollerede kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist, at regelmæssig brug af salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 mikrogram forbedrer lungefunktionen og reducerer åndenød og brugen af behovsmedicin.

I de randomiserede, dobbeltblindede, replikationsstudier med parallelgrupper SCO40043 og SCO100250 blev salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt til KOL-behandling i EU) sammenlignet med salmeterol 50 mikrogram to gange dagligt med hensyn til virkningen på det årlige antal moderate/svære eksacerbationer hos KOL-patienter med FEV1 under 50 % af forventet og med tidligere eksacerbationer. Moderate/svære eksacerbationer var defineret som symptomforværring, der krævede behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller indlæggelse.

Studierne havde en 4-ugers indkøringsperiode, hvor alle forsøgsdeltagere fik ublindet salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 for at standardisere KOL-farmakoterapien og stabilisere sygdommen inden randomiseringen til blindet studiebehandling i 52 uger. Forsøgsdeltagerne blev randomiseret 1:1 til salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 (total ITT n = 776) eller salmeterol (total ITT n = 778). Før indkøringsperioden blev forsøgsdeltagernes tidligere KOL-lægemidler seponeret, med undtagelse af korttids­virkende bronkodilatorer. Samtidig brug af inhalerede langtidsvirkende bronkodilatatorer (β2-agonister og antikolinergika), ipratropium/salbutamol-kombinationsprodukter, orale β2-agonister og theophyllin var ikke tilladt i behandlingsperioden. Det var tilladt at anvende orale kortikosteroider og antibiotika til akut behandling af KOL-eksacerbationer i henhold til specifikke retningslinjer. Forsøgsdeltagerne anvendte salbutamol efter behov hele vejen igennem studierne.

Resultaterne af begge studier viste, at behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 resulterede i et signifikant lavere årligt antal moderate/svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med salmeterol (SCO40043: henholdsvis 1,06 og 1,53 pr. forsøgs­deltager/år, rate-ratio på 0,70; 95 % CI: 0,58 til 0,83; p < 0,001; SCO100250: henholdsvis 1,10 og 1,59 pr. forsøgsdeltager/år, rate-ratio på 0,70; 95 % CI: 0,58 til 0,83; p < 0,001). Resultaterne for de sekundære effektmål (tid til første moderate/svære eksacerbation, årligt antal eksacerbationer, der krævede oral kortikosteroidbehandling, og FEV1 om morgenen før behandling) var signifikant bedre ved behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt sammenlignet med salmeterol. Bivirkningsprofilen var ensartet, med undtagelse af en højere forekomst af pneumoni og kendte lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) i den gruppe, der fik salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt, sammenlignet med salmeterolgruppen. Pneumonirelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 55 patienter (7 %) i den gruppe, der fik salmeterol/fluticason­propionat 50/250 mikrogram to gange dagligt, og hos 25 patienter (3 %) i salmeterolgruppen. Den øgede forekomst af indberettet pneumoni ved behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt ser ud til at være af samme størrelsesorden som den indberettede forekomst efter behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 mikrogram to gange dagligt i TORCH.

*Astma*

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) var et amerikansk 28-ugers studie til evaluering af sikkerheden af salmeterol sammenlignet med placebo i tillæg til sædvanlig behandling hos voksne og unge forsøgsdeltagere. Selvom der ikke var nogen signifikante forskelle i det primære endepunkt bestående af det kombinerede antal respirationsrelaterede dødsfald og respirationsrelaterede livstruende hændelser, viste studiet en signifikant stigning i astmarelaterede dødsfald hos de patienter, der fik salmeterol (13 dødsfald blandt 13.176 patienter, der blev behandlet med salmeterol, versus 3 dødsfald blandt 13.179 patienter, der fik placebo). Studiet var ikke designet til at vurdere indvirkningen af samtidig brug af inhalerede kortikosteroider, og kun 47 % af forsøgsdeltagerne rapporterede om brug af inhalerede kortikosteroider ved baseline.

Sikkerhed og virkning af salmeterol/fluticasonpropionat versus fluticasonpropionat alene ved astma

Der er udført et 26-ugers multicenterstudie for at sammenligne sikkerheden og virkningen af salmeterol/fluticasonpropionat versus fluticasonpropionat alene hos voksne og unge forsøgsdeltagere (AUSTRI-studiet). De inkluderede forsøgsdeltagere havde moderat til svær, persisterende astma med astmarelateret hospitalsindlæggelse eller astma-eksacerbation i anamnesen inden for det foregående år. Det primære formål med studiet var at fastslå, hvorvidt tilføjelse af en langtidsvirkende β2-agonist til behandling med inhaleret kortikosteroid (salmeterol-fluticasonpropionat) var non-inferior i forhold til inhaleret kortikosteroid (fluticasonpropionat) alene, hvad angik risikoen for alvorlige astmarelaterede hændelser (astmarelateret hospitalsindlæggelse, endotracheal intubation og dødsfald). Et sekundært effektmål i studiet var at vurdere, hvorvidt inhaleret kortikosteroid/langtidsvirkende β2-agonist (salmeterol-fluticasonpropionat) var bedre end behandling med inhaleret kortikosteroid alene (fluticasonpropionat), hvad angik svære astma-eksacerbationer (defineret som astmaforværring, der krævede brug af systemiske kortikosteroider i mindst 3 dage, eller hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg på grund af astma, som krævede systemiske kortikosteroider).

I alt 11.679 forsøgsdeltagere blev randomiseret og modtog behandling i AUSTRI-studiet. Der blev opnået non-inferioritet, hvad angik det primære sikkerhedsendepunkt (se tabellen nedenfor).

**Alvorlige astmarelaterede hændelser i AUSTRI-studiet af 26 ugers varighed**

|  |  |
| --- | --- |
|  | AUSTRI |
| Salmeterol-fluticasonpropionat(n = 5.834) | Fluticasonpropionat alene(n = 5.845) |
| Sammensat endepunkt (astmarelateret hospitalsindlæggelse, endotracheal intubation eller dødsfald) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) |
| Salmeterol-fluticasonpropionat/fluticasonpropionat Hazard ratio (95 % CI) | 1,029(0,638-1,662)a |  |
| Dødsfald | 0 | 0 |
| Astmarelateret hospitalsindlæggelse | 34 | 33 |
| Endotracheal intubation | 0 | 2 |

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

For det sekundære effektendepunkt blev der set reduktion i tiden til første astma-eksacerbation med salmeterol-fluticasonpropionat sammenlignet med fluticasonpropionat med statistisk signifikans:

|  |  |
| --- | --- |
|  | AUSTRI |
| Salmeterol-fluticasonpropionat (n = 5.834) | Fluticasonpropionat alene (n = 5.845) |
| Antal forsøgsdeltagere med en astma-eksacerbation | 480 (8%) | 597 (10%) |
| Salmeterol-fluticasonpropionat/fluticasonpropionat Hazard ratio (95 % CI) | 0,787(0,698; 0,888) |

Pædiatrisk population

Flusacomb bør ikke anvendes til børn under 12 år. Flusacombs sikkerhed og virkning er ikke påvist i denne aldersgruppe.

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

Der er gennemført et observerende, retrospektivt, epidemiologisk kohortestudie, hvor der blev anvendt elektroniske patientjournaler fra Storbritannien til at vurdere risikoen for alvorlige medfødte misdannelser efter eksponering i første trimester for inhaleret fluticasonpropionat alene og salmeterol-fluticasonpropionat i forhold til inhalerede kortikosteroider, der ikke indeholdt fluticasonpropionat. Der blev ikke anvendt nogen placebokomparator i dette studie.

I astmakohorten med 5.362 graviditeter med eksponering for inhalerede kortikosteroider i første trimester blev der identificeret 131 diagnosticerede alvorlige medfødte misdannelser; 1.612 (30 %) blev eksponeret for fluticasonpropionat eller salmeterol-fluticasonpropionat og blandt disse blev der identificeret 42 diagnosticerede alvorlige medfødte misdannelser. Den justerede odds ratio for alvorlige medfødte misdannelser diagnosticeret i løbet af 1 år var 1,1 (95 % CI: 0,5-2,3) hos kvinder med moderat astma, der blev eksponeret for hhv. fluticasonpropionat og inhalerede kortikosteroider, der ikke indeholdt fluticasonpropionat, og 1,2 (95 % CI: 0,7-2,0) hos kvinder med betydelig til svær astma. Der blev ikke set nogen forskel i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser efter eksponering i første trimester for fluticasonpropionat alene sammenlignet med salmeterol-fluticasonpropionat. Den absolutte risiko for alvorlige medfødte misdannelser på tværs af astmasværhedsgrader varierede fra 2,0 til 2,9 pr. 100 fluticasonpropionat-eksponerede graviditeter, hvilket er sammenligneligt med resultaterne fra et studie af 15.840 graviditeter, der ikke blev eksponeret for astmabehandlinger, i General Practice Research Database (2,8 alvorlige medfødte misdannelser pr. 100 graviditeter).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I farmakokinetisk sammenhæng kan hver komponent betragtes separat.

*Salmeterol*

Eftersom salmeterol virker lokalt i lungerne, er plasmaniveauet ikke en indikator for terapeutisk virkning. Derudover foreligger der kun begrænsede data om salmeterols farmakokinetik, da det er teknisk vanskeligt at måle stoffet i plasma på grund af de lave plasmakoncentrationer (ca. 200 pikogram/ml eller mindre), der opnås ved inhalation af terapeutiske doser.

*Fluticasonpropionat*

Den absolutte biotilgængelighed efter en enkelt dosis inhaleret fluticasonpropionat hos raske forsøgsdeltagere varierer fra cirka 5 til 11 % af den nominelle dosis, afhængigt af den anvendte inhalator. Hos astma- og KOL-patienter er der set en mindre grad af systemisk eksponering for inhaleret fluticasonpropionat.

Den systemiske absorption sker hovedsageligt via lungerne og er hurtig i starten og derefter langsommere. Resten af den inhalerede dosis bliver formentlig slugt, men bidrager minimalt til den systemiske eksponering på grund af den lave vandopløselighed og præsystemiske metabolisme, så den orale biotilgængelighed er under 1 %. Den systemiske eksponering stiger lineært med stigende inhalerede doser.

Fluticasonpropionats farmakokinetik er karakteriseret ved en høj plasmaclearance (1.150 ml/minut), et stort fordelingsvolumen ved steady-state (ca. 300 l) og en terminal halveringstid på cirka 8 timer.

Plasmaproteinbindingsgraden er 91 %.

Fluticasonpropionat fjernes meget hurtigt fra den systemiske cirkulation. Det sker primært via metabolisering til en inaktiv carboxylsyremetabolit via cytochrom P450-enzymet CYP3A4. Der er også fundet andre uidentificerede metabolitter i fæces.

Den renale udskillelse af fluticasonpropionat er ubetydelig. Mindre end 5 % af dosis udskilles i urinen, primært i form af metabolitter. Hovedparten af dosis udskilles i fæces som metabolitter og uomdannet stof.

*Pædiatrisk population*

I en farmakokinetisk populationsanalyse, hvor der blev anvendt data fra 9 kontrollerede kliniske studier med forskellige inhalatorer (Diskus, inhalator med afmålte doser), og som inkluderede 350 patienter med astma i alderen 4 til 77 år (174 patienter i alderen 4 til 11 år), blev der set en større systemisk eksponering for fluticasonpropionat efter behandling med salmeterol/fluticasonpropionat Diskus 50/100 sammenlignet med fluticasonpropionat Diskus 100.

Geometrisk gennemsnitsratio [90 % CI] for salmeterol/fluticasonpropionat vs. fluticasonpropionat Diskus sammenlignet hos børn og unge/voksne

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

Flusacomb bør ikke anvendes hos børn under 12 år. Flusacombs sikkerhed og virkning er ikke påvist i denne aldersgruppe.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De eneste sikkerhedsproblemer for brug hos mennesker, der blev udledt fra dyreforsøg med salmeterol og fluticasonpropionat givet separat, var virkninger relateret til overdreven farmakologisk virkning.

I reproduktionsstudier hos dyr forårsagede glukokortikosteroider misdannelser (ganespalte, knogledeformiteter). Disse resultater fra dyreforsøg synes imidlertid ikke at være relevante for mennesker, der får de anbefalede doser. Dyreforsøg med salmeterol har kun vist embryoføtal toksicitet ved meget høje eksponeringsniveauer. Efter samtidig administration er der set en øget forekomst af transponeret navlearterie og ufuldstændig forbening af nakkebenet hos rotter ved doser, der er forbundet med kendte glukokortikoid-inducerede abnormiteter. Hverken salmeterolxinafoat eller fluticasonpropionat har udvist genotoksisk potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (som indeholder mælkeproteiner).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.
Efter anbrud af folieposen: 1 måned.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

50/250 mikrogram/dosis:

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Efter åbning må produktet ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

50/500 mikrogram/dosis:

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flusacomb er en engangsinhalator af rubinrød/hvid plast, der indeholder en blisterstrip med 60 blisterlommer. Blisterstrippen består af en formstøbt folie bestående af 3 lag (OPA/ALU/PVC), der er lukket med en aftrækkelig folie (PAPIR/PET/ALU/HSL). Inhalatoren er pakket i en lamineret aluminiumsfoliepose. Den laminerede aluminiumsfoliepose består af 4 lag (PET/PE/alufolie/PE).

Inhalatorerne af plast fås i æsker, der indeholder:

1 × 60 doser eller 3 × 60 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inhalatoren frigiver et pulver, som inhaleres ned i lungerne. Inhalatoren er forsynet med en dosistæller, som viser det resterende antal doser. Der findes en udførlig brugsvejledning i indlægssedlen.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50+250 mikrogram/dosis: 66664

50+500 mikrogram/dosis: 66665

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. marts 2024