

 11. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salmeterol/Fluticasone "Zentiva", inhalationsspray, suspension**

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

32107

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Salmeterol/Fluticasone "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis (indgivet fra ventilen) indeholder:

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 50, 125 eller 250 mikrogram fluticasonpropionat.

Dette svarer til en afgivet dosis (indgivet fra aktuator) på 23 mikrogram salmeterol og 46, 115 eller 230 mikrogram fluticasonpropionat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, suspension

Beholderen indeholder en hvid, homogen suspension.

25/50 mikrogram

Beholderne er monteret i en plastik aktuator med en forstøver-mundstykke og lyslilla beskyttelseshætte.

25/125 mikrogram

Beholderne er monteret i en plastik aktuator med en forstøver-mundstykke og lilla beskyttelseshætte.

25/250 mikrogram

Beholderne er monteret i en plastik aktuator med en forstøver-mundstykke og violet beskyttelseshætte.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" er indiceret til behandling af astma, hvor behandling med et kombinationsprodukt (langtidsvirkende ß2-agonist og inhalationssteroid) er hensigts­mæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og korttidsvirkende ß2‑agonist ved behov

eller

* hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende ß2‑agonist.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Patienterne skal informeres om, at for at opnå fuld effekt skal Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" tages hver dag - også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnligt af en læge, så Salmeterol/Fluticasone "Zentiva"‑dosis forbliver optimal, og denne bør kun ændres af lægen. **Dosis skal titreres til laveste dosis, der giver effektiv symptomkontrol. Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med kombinationen i laveste styrke to gange dagligt, kan behandling med inhalationssteroid alene eventuelt forsøges.** Som et alternativ kan de patienter, der har behov for en langtidsvirkende ß2-agonist, titreres ned til Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" en gang daglig, hvis den ordinerende læge skønner, at det er tilstrækkeligt til at opretholde sygdomskontrol. I tilfælde af dosis en gang daglig bør patienter med natlige symptomer tage dosis om aftenen, og patienter, der hovedsageligt har symptomer om dagen, bør tage dosis om morgenen.

Patienterne skal have Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" i den styrke fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres sygdom. Bemærk, at Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" 25/50 mikrogram ikke er tilstrækkelig til voksne og børn med svær astma. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for det anbefalede behandlingsregime, bør der ordineres passende doser af ß2-agonister og/eller kortikosteroider.

Anbefalede doser

*Voksne og unge fra 12 år*

* To inhalationer à 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram fluticasonpropionat to gange daglig

eller

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

eller

* To inhalationer à 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat to gange daglig.

Det kan overvejes at forsøge kortvarigt med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" som første vedligeholdelsesbehandling hos voksne og unge med vedvarende moderat astma (defineret som patienter med daglige symptomer, daglig brug for behovsmedicin og moderat til alvorlig luftvejsbegrænsning), hvor der er brug for hurtig indsættende astmakontrol. I disse tilfælde er den anbefalede dosis to inhalationer à 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig. Når der er opnået astmakontrol, revurderes behandlingen, og det overvejes, om patienterne skal trappes ned til behandling med inhalationssteroid alene. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig.

Der er ikke blevet vist en klar fordel i sammenligning med inhaleret fluticasonpropionat alene som første vedligeholdelsesbehandling, når et eller to af kriterierne for sværhedsgraden mangler. Generelt er inhalationssteroider stadig førstevalgsbehandling for de fleste patienter. Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" er ikke beregnet til førstevalg til behandling af mild astma. Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" 25/50 mikrogram er uegnet til voksne og børn med alvorlig astma. Det anbefales at finde den mest hensigtsmæssige dosis inhalationssteroid, før der anvendes en fast kombination hos patienter med alvorlig astma.

*Pædiatrisk population*

*Børn fra 4 år*

* 2 inhalationer à 25 mikrogram salmeterol og 50 mikrogram fluticasonpropionat 2 gange daglig.

Den maksimale godkendte dosis fluticasonpropionat i Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" inhalationsspray til børn er 100 mikrogram 2 gange daglig.

Sikkerhed og virkning for Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" inhalationsspray hos børn under 4 år er ikke blevet påvist (se pkt. 5.1).

Børn under 12 år kan have svært ved at synkronisere aktivering af inhalatoren med inhalation. Det anbefales at bruge en AeroChamber Plus®-spacer sammen med Salmeterol/ Fluticasone "Zentiva" inhalationsspray til de patienter, som har eller kan have svært ved at koordinere aktiveringen af inhalatoren med inhalationen. Det er kun AeroChamber Plus®-spacer, der bør anvendes sammen med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva". Andre spacere bør ikke anvendes sammen med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva", og patienter bør ikke skifte fra en spacer til en anden.

Et klinisk studie har vist, at pædiatriske patienter, der bruger en spacer kan opnå samme eksponering som voksne, der ikke bruger en spacer og pædiatriske patienter, der bruger fluticason/salmeterol inhalationspulver (Diskos). Dette bekræfter, at en spacer kan kompensere for dårlig inhalationsteknik (se pkt. 5.2).

Patienterne bør instrueres i korrekt anvendelse og rengøring af deres inhalator og spacer, og deres inhalationsteknik bør kontrolleres for at sikre optimal behandling. **Patienterne bør anvende den anbefalede AeroChamber Plus-spacer, da skift til en anden spacer kan føre til ændringer i den inhalerede dosis (se pkt. 4.4).**

Patienten skal altid titreres til laveste effektive dosis, både når behandling via spacer initieres og ved skift af spacer.

Særlige patientpopulationer

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter eller hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der foreligger ingen data for anvendelse af salmeterol/fluticasonpropionat hos patienter med nedsat leverfunktion.

**Administration**

Til inhalation.

Brugervejledning

Patienten skal vejledes i, hvordan inhalatoren skal bruges korrekt (se indlægssedlen). Patienten skal helst sidde eller stå op under inhalationen. Inhalatoren skal holdes lodret under inhalationen.

*Tjek af inhalatoren*

Før inhalatoren tages i brug første gang, trækkes beskyttelseshætten af ved at klemme let om siderne. Hold inhalatoren mellem fingrene og tommelfingeren med tommelfingeren på bunden, under mundstykket. For at sikre, at inhalatoren virker, skal den rystes omhyggeligt, mundstykket vendes væk og der trykkes hårdt på beholderen, så et pust trykkes af ud i luften. Disse trin skal gentages én gang til. Inhalatoren rystes, inden andet pust trykkes af ud i luften. Det samlede antal pust, der trykkes af ud i luften, inden inhalatoren bruges, er 2.

Hvis inhalatoren ikke har været brugt i en uge eller længere, eller inhalatoren bliver meget kold (under 0 °C) trækkes beskyttelseshætten af, inhalatoren rystes omhyggeligt, og 2 pust trykkes af ud i luften.

*Brugervejledning*

1. Patienten skal tage beskyttelseshætten af ved at klemme let om siderne.
2. Patienten skal sørge for, at inhalatoren – også mundstykket - tjekkes indvendigt og udvendigt, for løse genstande.
3. Patienten skal ryste inhalatoren grundigt både for at sikre, at der ikke er noget, der ikke skal være der, og for at få blandet indholdet ordentligt.
4. Patienten skal holde inhalatoren lodret, mellem fingrene og tommelfingeren med tommelfingeren på bunden under mundstykket.
5. Patienten skal foretage den dybeste udånding, som føles behagelig og derefter placere mundstykket mellem tænderne og lade læberne slutte tæt omkring uden at bide i mundstykket.
6. Lige efter starten af en indånding gennem munden skal patienten trykke inhalatorens top hårdt ned for at udløse Salmeterol/Fluticasone "Zentiva", som inhaleres roligt og dybt.
7. Mens patienten holder vejret, fjernes inhalatoren fra munden og fingeren fjernes fra inhalatorens top. Patienten skal fortsat holde vejret i så lang tid, som det er behageligt.
8. Hvis patienten skal foretage endnu en inhalation, skal inhalatoren holdes lodret, og der skal gå ca. ½ minut, før trin 3-7 gentages.
9. Patienten skal umiddelbart efter anvendelsen sætte beskyttelseshætten på igen ved at skubbe og klikke hætten fast på plads og i den rigtige retning. Der skal ikke bruges for meget kraft. Beskyttelseshætten bør klikke på plads.

**VIGTIGT**

Patienter skal være særlig omhyggelige med trin 5, 6 og 7. Det er vigtigt, at patienter begynder med at trække vejret så langsomt som muligt, umiddelbart inden de skal bruge inhalatoren. Patienterne bør øve sig foran et spejl de første par gange. Hvis de ser en "sky" komme op af inhalatoren eller ud ved mundvigene, skal de starte forfra fra trin 3.

Patienter bør skylle munden med vand og spytte vandet ud og/eller børste tænder efter hver dosis medicin. Dette nedsætter risikoen for orofaryngeal candidiasis og hæshed.

Rengøring (også beskrevet i indlægssedlen):

Inhalatoren skal rengøres mindst én gang om ugen.

1. Beskyttelseshætten tages af mundstykket.
2. Beholderen må ikke fjernes fra plastikhylstret.
3. Mundstykket og plastikhylstret aftørres både indvendigt og udvendigt med en tør klud eller serviet.
4. Beskyttelseshætten sættes tilbage på plads i den rigtige retning. Der skal ikke bruges kræfter på det. Beskyttelseshætten bør klikke på plads.

METALBEHOLDEREN MÅ IKKE KOMME I VAND

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" bør ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer. Her skal anvendes en korttidsvirkende bronkodilator med hurtigt indsættende virkning, som patienten altid bør have på sig.

Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" bør ikke initieres hos patienter med aktuel eksacerbation eller med signifikant eller akut forværring af astma.

Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan opstå under behandling med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva". Patienter bør rådes til at fortsætte behandlingen, men at søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kommer under kontrol eller bliver værre efter initiering af Salmeterol/Fluticasone "Zentiva".

Øget behov for brug af behovsmedicin (korttidsvirkende bronkodilatorer), eller nedsat respons af behovsmedicin betyder forværring, og patientens tilstand bør revurderes af en læge.

Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende og patienten øjeblikkeligt tilses af en læge. Sådanne symptomer bør føre til overvejelse om højere kortikosteroiddosis.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan dosis af Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" eventuelt reduceres. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig. Den laveste effektive dosis Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" bør anvendes (se pkt. 4.2).

Behandling med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" bør ikke seponeres pludseligt, på grund af risiko for eksacerbationer. Behandling bør titreres ned under lægeligt opsyn.

Som ved al anden inhalationsbehandling med kortikosteroider, bør der udvises forsigtighed ved administration af salmeterol/fluticasonpropionat ved aktiv eller inaktiv lungetuberkulose samt svampeinfektioner, virale infektioner eller andre infektioner i luftvejene. Hvis det er indiceret, bør passende behandling iværksættes omgående.

I sjældne tilfælde kan salmeterol/fluticasonpropionat forårsage hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli og atrieflimren og mild, forbigående reduktion i serumkalium ved høje terapeutiske doser. Salmeterol/fluticasonpropionat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlige hjerte-kar-sygdomme eller hjertearytmi, samt hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokaliæmi, eller hos patienter disponerede for lave serumkaliumkoncentrationer.

I meget sjældne tilfælde er der set forhøjet blodsukkerniveau (se pkt. 4.8), som skal tages med i overvejelserne, når medicinen udskrives til patienter med diabetes i anamnesen.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis. Paradoks bronkospasme responderer på en bronkodilator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles. Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

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

Systemiske bivirkninger kan opstå efter inhalation af alle typer af kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved oral kortikosteroidbehandling. Eventuelle systemiske bivirkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom og sjældnere en række psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt 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 vurderes jævnligt, og at der reduceres til den laveste dosis inhalationssteroid, der opretholder effektiv astmakontrol.**

Langtidsbehandling med høje doser inhaleret kortikosteroid kan resultere i nedsat binyrebarkfunktion og akut binyrebarkinsufficiens. I meget sjældne tilfælde er disse tilstande set ved doser på 500-1.000 mikrogram. Akut binyrebarkinsufficiens kan opstå på grund af traume, operation, infektion eller for hurtig nedsættelse af dosis. Symptomerne herpå er typisk vage og kan omfatte anoreksi, mavesmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, opmærksomhedstab, hypoglykæmi og kramper. Det bør overvejes at tilføje systemiske kortikosteroider til behandlingen i stressperioder eller i forbindelse med operation.

Den systemiske absorption af salmeterol og fluticasonpropionat sker hovedsageligt gennem lungerne. Da anvendelse af inhalationsspray via spacer kan øge mængden af aktivt stof i lungerne, kan dette føre til øget risiko for systemiske bivirkninger. (se pkt. 4.2)

Den gavnlige effekt af behandling med inhaleret fluticasonpropionat er at minimere behovet for orale steroider, men patienter, der skifter fra orale steroider, kan have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i en betragtelig periode. Disse patienter bør derfor behandles med særlig omhyggelighed og adrenokortikal funktion bør jævnligt monitoreres. Patienter, der tidligere har modtaget høje doser af kortikosteroid i forbindelse med akut behandling, kan også være i risikogruppen. Risiko for nedsat binyrebarkfunktion bør altid tages i betragtning i akutte situationer samt i elektive situationer, som kan være stressfremkaldende, og passende kortikosteroidbehandling overvejes. Afhængigt af graden af nedsat binyrebarkfunktion kan specialistrådgivning være nødvendig før elektive indgreb.

Ritonavir kan i høj grad øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Samtidig anvendelse skal derfor undgås, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider. Der er også øget risiko for systemiske bivirkninger ved samtidig anvendelse af fluticasonpropionat og andre potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

I et 3-årigt studie var der flere indberetninger om nedre luftvejsinfektioner (især pneumoni og bronkitis) hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der fik salmeterol og fluticasonpropionat som en fastdosiskombination administreret via Diskos/Accuhaler, sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). I et 3-årigt KOL-studie havde følgende patienter størst risiko for at få pneumoni uanset deres behandling: Ældre patienter, patienter med lavt BMI (<25 kg/m2) og patienter med meget svær KOL (FEV1 <30 % af forventet). Læger skal være opmærksomme på eventuel udvikling af pneumoni og andre nedre luftvejsinfektioner hos KOL-patienter, da kliniske tegn herpå ofte kan forveksles med tegn på eksacerbation. Hvis en patient med svær KOL har haft pneumoni, skal behandlingen med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" revurderes. Sikkerhed og virkning af Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" er ikke klarlagt hos patienter med KOL og Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" er derfor ikke indiceret til behandling af patienter med KOL.

Samtidig anvendelse af systemisk ketoconazol øger signifikant den systemiske påvirkning af salmeterol. Det kan føre til øget forekomst af systemisk påvirkning (f.eks. forlænget QT‑interval og palpitationer). Samtidig anvendelse af ketoconazol eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør derfor undgås, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikal 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 chorioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Børn og unge < 16 år, der får høje doser fluticasonpropionat (typisk ≥1.000 mikrogram/dag), er specielt i risikogruppen. Systemiske bivirkninger kan opstå, især ved høje doser givet i længere perioder. Mulige systemiske bivirkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, akut binyrebarkinsufficiens og væksthæmning hos børn og unge og sjældnere en række forskellige psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder 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 på børn i langtidsbehandling med inhalationssteroid. **Dosis af inhalationssteroidet skal reduceres til den laveste dosis, der opretholder effektiv astmakontrol.**

**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 ß-blokkere skal så vidt muligt undgås hos patienter med astma, medmindre der er betragtelige grunde hertil. 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 anvendelse af andre ß-adrenerge lægemidler kan have en potentiel additiv effekt.

Fluticasonpropionat

Under normale omstændigheder opnås lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat ved inhalation på grund af en betragtelig *first pass* metabolisme og høj systemisk *clearance* afhjulpet af cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er klinisk signifikante interaktioner forårsaget af fluticasonpropionat ikke sandsynlige.

I et interaktionsstudie med fluticasonpropionat administreret intranasalt til raske personer, øgede ritonavir (en højpotent cytochrom CYP3A4-hæmmer) 100 mg 2 gange daglig plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat flere hundrede gange, og det resulterede i stærkt nedsatte serumkortisolkoncentrationer. Der findes ikke data om denne interaktion ved inhaleret fluticasonpropionat, men en udpræget højere plasmakoncentration af fluticasonpropionat forventes. Der er rapporter om tilfælde af Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Kombinationen af de to stoffer bør derfor undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger forårsaget af glukokortikoider.

I et lille studie med raske personer øgede den lidt mindre potente CYP3A‑hæmmer ketoconazol eksponeringen for fluticasonpropionat med 150 % efter en enkelt inhalation. Dette medførte 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 over for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig behandling bør undgås medmindre fordelene overstiger den potentielt øgede risiko for systemiske kortikosteroide bivirkninger, i disse tilfælde bør patienten monitoreres for systemiske kortikosteroide bivirkninger.

Salmeterol

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt 1 gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange daglig) hos 15 raske personer i 7 dage resulterede i signifikant øget plasmakoncentration af salmeterol (1,4 gange Cmax og 15 gange AUC). Dette kan føre til øget forekomst af andre systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (f.eks. forlængelse af QTc-interval og palpitationer) sammenlignet med salmeterol eller ketoconazol anvendt alene (se pkt. 4.4).

Det sås ikke klinisk signifikant påvirkning af blodtryk, hjertefrekvens, blodglucose og serumkalium. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols halveringstid og øgede heller ikke plasmakoncentrationen af salmeterol ved gentagne doser.

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

*Moderate CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af erythromycin (500 mg oralt 3 gange daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange daglig) hos 15 raske personer i 6 dage resulterede i let, men ikke statistisk signifikant, øget systemisk påvirkning af salmeterol (1,4 gange Cmax og 1,2 gange AUC). Der sås ikke alvorlige bivirkninger i forbindelse med samtidig administration af erythromycin.

**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 relateret til salmeterol og fluticasonpropionat. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af ß2-adrenoceptoragonister og glukokortikoider (se pkt. 5.3).

Administration af Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" til gravide bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver mulig risiko hos fostret.

Den laveste effektive dosis af fluticasonpropionat, der er nødvendig for at opretholde en tilstrækkelig astmakontrol, skal anvendes ved behandling af gravide kvinder.

Amning

Det vides ikke, om salmeterol og fluticasonpropionat/metabolitter, udskilles i human mælk.

Forsøg har vist, at salmeterol og fluticasonpropionat, og deres metabolitter, udskilles i mælk hos diegivende rotter.

Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for ammede nyfødte/spædbørn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" seponeres, 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.

Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, må der forventes samme type og sværhedsgrad af bivirkninger som ved administration af hvert af disse stoffer. Der er ikke set yderligere bivirkninger ved samtidig anvendelse af de to stoffer.

Bivirkninger, som er blevet forbundet med salmeterol/fluticasonpropionat, er opstillet nedenfor, anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 og <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppigheder stammer fra data fra kliniske studier.

Der er ikke taget hensyn til forekomst i placebo.

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Candidiasis i mund og svælgPneumoniBronkitisØsofageal candidiasis | AlmindeligAlmindelig1,3Almindelig1,3Sjælden |
| **Immunsystemet** | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:Kutane overfølsomhedsreaktionerAngioødem (primært i ansigt og svælg)Luftvejssymptomer (dyspnø)Luftvejssymptomer (bronkospasme)Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock | Ikke almindeligSjældenIkke almindeligSjældenSjælden |
| **Det endokrine system** | Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed | Sjælden4 |
| **Metabolisme og ernæring** | HypokaliæmiHyperglykæmi | Almindelig3Ikke almindelig4 |
| **Psykiske forstyrrelser** | Angst SøvnforstyrrelserÆndret adfærd, herunder psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (især hos børn)Depression, aggression (specielt hos børn) | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt |
| **Nervesystemet** | HovedpineTremor | Meget almindelig1Ikke almindelig |
| **Øjne** | KataraktGlaukomSløret syn | Ikke almindeligSjælden4Ikke kendt4 |
| **Hjerte** | PalpitationerTakykardiHjertearytmier, herunder supra-ventrikulær takykardi og ekstrasystoliAtrieflimrenAngina pectoris | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenIkke almindeligIkke almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | NasopharyngitisSvælgirritationHæshed/dysfoniSinuitisParadoks bronkospasme | Meget almindelig2,3AlmindeligAlmindeligAlmindelig1,3Sjælden4 |
| **Hud og subkutane væv** | Kontusioner | Almindelig1,3 |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | MuskelkramperTraumatisk frakturArtralgiMyalgi | AlmindeligAlmindelig1,3AlmindeligAlmindelig |

1. Almindelig indberettet ved placebo
2. Meget almindelig indberettet ved placebo
3. Indberettet i løbet af 3 år i et KOL-studie
4. Se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med ß2-agonister, f.eks. tremor, palpitationer og hovedpine, er rapporteret, men synes at være forbigående og aftagende ved 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 bronkodilator med hurtigt indsættende virkning og skal omgående behandles. Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

Fluticasonpropionat kan hos nogle patienter medføre hæshed og candidiasis i mund og svælg. Forekomsten af både hæshed og candidiasis i mund og svælg kan nedsættes ved at skylle munden med vand og/eller børste tænder efter inhalation af medicinen. Symptomatisk candidiasis i mund og svælg kan behandles med topikal behandling mod svamp samtidig med anvendelse af Salmeterol/Fluticasone "Zentiva".

Pædiatrisk population

mulige systemiske bivirkninger er 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 er ingen oplysninger om overdosering med Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" i de kliniske studier, men med de to lægemidler givet hver for sig, er der set følgende:

Ved overdosering af salmeterol ses svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" skal seponeres på grund af overdosering af ß-agonistkomponenten, skal det overvejes at give passende erstatningsbehandling med steroid. Ligeledes kan der opstå hypokaliæmi og niveauet af serumkalium skal derfor monitoreres. Kaliumtilskud skal overvejes.

Akut overdosering

Akut overdosering af fluticasonpropionat kan resultere i midlertidig suppression af binyrebarkfunktionen. Dette kræver ikke særlige forholdsregler, idet funktionen normaliseres på nogle få døgn, som vist ved plasmakortisolmålinger.

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 Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" fortsættes i en passende dosis med henblik på symptomkontrol.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 06. Adrenergica kombineret med kortikosteroider/andre midler, ex. antikolinergika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger**

Salmeterol/Fluticasone "Zentiva" indeholder både salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer.

Virkningsmekanismen for hvert af stofferne er beskrevet nedenfor.

Salmeterol

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) ß2-adrenoceptor agonist med en lang sidekæde, som binder til receptorens exo-site.

Salmeterol giver en længerevarende bronkodilatation end konventionelle korttidsvirkende ß2-agonister i anbefalede doser, idet bronkodilatationen varer i mindst 12 timer.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat administreret som inhalation i de anbefalede doser giver en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungerne, som reducerer symptomer på og eksacerbation af astma med færre bivirkninger end ved systemisk kortikosteroidbehandling.

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Kliniske studier med salmeterol/fluticasonpropionat til astma

I et klinisk studie, (*Gaining Optimal Asthma ControL*, GOAL), af 12 måneders varighed med 3.416 voksne og unge patienter med persisterende astma, blev sikkerhed og virkning sammenlignet ved salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension og inhalationssteroid alene (fluticasonpropionat) for at finde ud af, om målene for astmabehandling er realistiske. Behandlingen blev trappet op hver 12. uge, indtil der blev opnået *total kontrol*\*\*, eller til den højeste dosis af studiemedicinen blev nået. GOAL viste, at der var flere patienter i behandling med salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension, der opnåede astmakontrol, end i gruppen, der kun fik ICS (inhalationssteroid), og med en mindre dosis inhalationssteroid.

*Velkontrolleret\** astma blev opnået hurtigere med salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension end med ICS alene. Der gik 16 dage med behandling med salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension, før 50 % af patienterne opnåede velkontrolleret astma i sammenligning med 37 dage for ICS-gruppen. I en undergruppe bestående af astmatikere, der ikke før havde fået steroider, gik der 16 dage, før patienterne var velkontrollerede ved behandling med salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension, sammenlignet med 23 dage efter behandling med ICS.

Overordnede resultater af studiet:

|  |
| --- |
| **Procentvis andel af patienter, som i løbet af 12 måneder opnåede *velkontrolleret*\* astma eller hvor *total kontrol*\*\* blev opnået** |
| **Behandling før studiet** | **Salmeterol/** **fluticasonpropionat** | **Fluticasonpropionat** |
| **Velkontrol­leret** | **Total kontrol** | **Velkontrol­leret** | **Totalkontrol** |
| **Ingen ICS** (kun behovsmedicin (SABA)) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| **Lav dosis ICS** (< 500 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| **Moderat dosis ICS** (> 500-1.000 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| **Poolede resultater af de tre 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 ekspiratorisk *peak flow* om morgenen; ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

\*\* Total kontrol af astma blev defineret som: ingen symptomer, ingen brug af korttidsvirkende ß2‑agonister (behovsmedicin (SABA)), > 80 % af forventet ekspiratorisk *peak flow* om morgenen, ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

Studieresultaterne antyder, at salmeterol og fluticasonpropionat 50/100 mikrogram 2 gange daglig kan overvejes som førstelinje vedligeholdelsesbehandling hos patienter med persisterende moderat 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 produktets sikkerhed og tolerabilitet, undersøgt ved administration af 2 inhalationer af salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension, 2 gange daglig (dobbelt dosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationerne i alle styrker salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension, i op til 14 dage resulterede i en let øget forekomst af bivirkninger i forbindelse med ß‑agonistkomponenten (tremor; 1 patient [1 %] *vs.* 0, palpitationer; 6 [3 %] *vs.* 1 [<1 %], muskelkramper; 6 [3 %] *vs.* 1 [<1 %]), og der sås en tilsvarende stigning i forekomst af bivirkninger relateret til inhalationssteroidkomponenten (f.eks. candidiasis i munden; 6 [6 %] *vs.* 16 [8 %], hæshed; 2 [2 %] *vs.* 4 [2 %]) i forhold til én inhalation 2 gange daglig. Den let øgede forekomst af bivirkninger fra ß‑agonistkomponenten skal tages med i betragtning, hvis en fordobling af salmeterol og fluticason inhalationsspray, suspension, dosis overvejes af lægen til voksne patienter, der i en kortere periode (op til 14 dage) har behov for supplerende inhalationssteroid.

*Astma*

The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial* (SMART) 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 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/fluticasonpropionat *versus* fluticasonpropionat alene ved astma

To multicenter studier på 26-uger blev udført for at sammenligne sikkerhed og effekt af salmeterol-fluticasonpropionat *versus* fluticasonpropionat alene, det ene med voksne og unge forsøgspersoner (AUSTRI-studiet), og det andet med pædiatriske forsøgspersoner i alderen 4-11 år (VESTRI-studiet). I begge studier havde forsøgspersonerne moderat til alvorlig vedvarende astma med tidligere astmarelaterede hospitalsindlæggelser eller astma eksacerbation i det foregående år. Det primære formål for hvert studie, var at fastslå hvorvidt tilføjelsen af LABA til ICS-behandling (salmeterol/fluticasonpropionat) var non-inferior til ICS (fluticasonpropionat) alene, med hensyn til risikoen for alvorlige astmarelaterede hændelser (astmarelaterede hospitalsindlæggelse, endotracheal intubation og dødsfald). Et sekundært effektmål i disse studier, var at vurdere, hvorvidt ICS/LABA (salmeterol/fluticasonpropionat) var bedre end ICS-behandling alene (fluticasonpropionat) 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 sikkerhedsendepunkt, blev non-inferioritet opnået i begge studier (se tabel nedenfor).

Alvorlige astma-relaterede hændelser i 26-ugers AUSTRI- og VESTRI-studier

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterol/ fluticason-propionat(n = 5.834) | Fluticason-propionat alene(n = 5.845) | Salmeterol/ fluticason-propionat(n = 3.107) | Fluticason-propionat 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/fluticasonpropi­onat/fluticasonpropionat *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 astma eksacerbation for salmeterol/fluticasonpropionat sammenlignet med fluticasonpropionat, dog var det kun AUSTRI, der viste statistisk signifikans:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterol/ fluticason-propionat(n = 5.834) | Fluticason-propionat alene(n = 5.845) | Salmeterol/ fulticason-propionat(n = 3.107) | Fluticason-propionat alene(n = 3.101) |
| Antal forsøgspersoner med astma eksacerbation | 480 (8 %) | 597 (10 %) | 265 (9 %) | 309 (10 %) |
| Salmeterol/fluticasonpropi­onat/fluticasonpropionat *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 eksacerbationer.

I et 12-ugers randomiseret studie med børn i alderen 4 til 11 år [n = 428] blev salmeterol/fluticasonpropionat i Diskos (50/100 mikrogram, 1 inhalation 2 gange daglig) sammenlignet med salmeterol/fluticasonpropionat i inhalationsspray (25/50 mikrogram, 2 inhalationer 2 gange daglig). Den justerede, gennemsnitlige ændring fra *baseline* i det gennemsnitlige ekspiratoriske *peak flow*, målt om morgenen over uge 1-12, var 37,7 l/min for gruppen, der anvendte Diskos og 38,6 l/min for gruppen, der anvendte inhalationsspray. I begge behandlingsgrupper blev der desuden set forbedringer i antal dage og nætter uden brug af behovsmedicin og uden symptomer.

Et multicenter 8-ugers dobbeltblind studie blev udført for at evaluere sikkerheden og virkningen af salmeterol/fluticasonpropionat-inhalationsspray (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer to gange daglig) *versus* fluticasonpropionat (50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer to gange dagligt) alene i japanske pædiatriske (6 måneder til 4 år) patienter med infantil bronkial astma. 99 % (148/150) og 95 % (142/150) af patienterne randomiseret til at få henholdsvis salmeterol/fluticasonpropionat eller fluticasonpropionat alene, gennemførte den dobbelt-blindet periode af studiet. Sikkerheden ved langtidsbehandling med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationsspray (25/50 mikrogram, 1 eller 2 inhalationer to gange dagligt) blev evalueret i en 16 ugers åben forlænget behandlingsperiode. 93% (268/288) gennemførte den forlængede periode. Studiet formåede ikke at opfylde dets primære endepunkt for virkning af gennemsnitlig ændring fra *baseline* i total astma symptomscore (dobbeltblind periode). Der blev ikke påvist statistisk signifikant overlegenhed til fordel for salmeterol/fluticasonpropionat sammenlignet med fluticasonpropionat (95 % Cl [-2,47; 0,54], p = 0,206). Der er ingen tydelige forskelle i sikkerhedsprofilen mellem salmeterol/fluticasonpropionat og fluticasonpropionat alene (8 ugers dobbeltblind periode). Desuden blev der ikke identificeret nye sikkerhedssignaler med administration af salmeterol/fluticasonpropionat i den 16-ugers åbne forlængelsesperiode. Data for virkning og sikkerhed for salmeterol/fluticasonpropionat er ikke tilstrækkelig til at fastslå benefit/risk balancen af salmeterol/fluticasonpropionat hos børn under 4 år.

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 fluticasonpropionat alene og salmeterol/fluticasonpro­pionat i kombination, i forhold til ICS, der ikke indeholdte fluticasonpropionat. 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 diagnosticerede *MCM*er; 1.612 (30 %) fluticasonpropionat-eksponerede eller salmeterol/fluticasonpropionat-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 fluticasonpropionat-eksponerede *versus* ikke-fluticasonpropionat 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 fluticasonpropionat alene sammenlignet med salmeterol/fluticasonpropionat i kombination. Den absolutte risiko for *MCM* på tværs af astma sværhedsgrader, varierede fra 2,0 til 2,9 pr. 100 fluticasonpropio­nat-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**

Ved inhalation af salmeterol og fluticasonpropionat i kombination var hvert stofs farmakokinetik, som når de blev givet enkeltvis. Derfor kan hvert stof betragtes for sig rent farmakokinetisk.

Salmeterol

Da salmeterol virker lokalt i lungerne, er plasmakoncentrationer ikke en indikator for terapeutisk effekt. Derudover er der kun begrænsede oplysninger 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) ved inhalation i terapeutiske doser.

Fluticasonpropionat

Efter inhalation af en enkeltdosis fluticasonpropionat er den absolutte biotilgængelighed hos raske personer ca. 5 % til 11 % af den nominelle dosis, afhængig af inhalatoren. Astmapatienter er i mindre grad udsat for systemisk påvirkning efter inhalation af fluticasonpropionat.

Systemisk 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 påvirkning på grund af lav vandopløselighed og præsystemisk metabolisme, så den orale biotilgængelighed er under 1 %. Forøgelsen af den systemiske påvirkning er ligefrem proportional med størrelsen af dosis.

Udskillelsen af fluticasonpropionat er karakteriseret ved høj plasma-*clearance* (1.150 ml/minut), stort fordelingsvolumen ved *steady state* (ca. 300 l) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer.

Plasmaproteinbinding er 91 %.

Fluticasonpropionat fjernes hurtigt fra den systemiske cirkulation via nedbrydning til et inaktivt carboxylsyrederivat ved hjælp af cytochrom P450-enzymet CYP3A4. Andre uidentificerbare metabolitter ses også i fæces.

Udskillelsen af fluticasonpropionat via nyrerne er ubetydelig. Mindre end 5 % udskilles i urinen, hovedsageligt i form af metabolitter. Hovedparten udskilles i fæces som metabolitter eller uomdannet lægemiddel.

Pædiatrisk population

Effekten af 21 dages behandling med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationsspray 25/50 mikrogram (2 inhalationer 2 gange daglig med eller uden spacer) eller salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver i Diskos 50/100 mikrogram (1 inhalation 2 gange daglig) blev vurderet for 31 børn i alderen 4‑11 år med mild astma. Den systemiske eksponering over for fluticasonpropionat var sammenlignelig for salmeterol/fluticasonpropionat inhalationsspray med spacer (107 pikogram time/ml [95 % CI: 45,7; 252,2]) og salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver i Diskos (138 pikogram time/ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), men mindre end salmeterol/fluticasonpropionat inhalationsspray (24 pikogram time/ml [95 % CI: 9,6; 60,2]). Den systemiske eksponering over for salmeterol var sammenlignelig for salmeterol/fluticasonpropionat inhalationsspray, salmeterol/fluticasonpropionat inhalationsspray med spacer og salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver i Diskos (henholdsvis 126 pikogram time/ml [95 % CI: 70; 225], 103 pikogram time/ml [95 % CI: 54; 200] og 110 pikogram time/ml [95 % CI: 55; 219]).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De eneste sikkerhedsmæssige overvejelser, som dyrestudier giver anledning til, er en forøget farmakologisk virkning af salmeterol og fluticasonpropionat.

I dyrereproduktionsstudier er der set misdannelser (hareskår, knogledeformiteter) efter administration af glukokortikoider. Men disse dyreeksperimentelle resultater synes ikke at være relevante for mennesker ved den anbefalede dosering. Dyrestudier med salmeterol har vist embryoføtal toksicitet, dog kun ved meget høje doser. Efter samtidig administration af begge stoffer er set øget frekvens af omlagt umbilikalarterie og ufuldstændig ossifikation af nakkebenet hos rotter ved doser, der typisk sættes i forbindelse med glukokortikoid-inducerede abnormiteter.

Hverken salmeterolxinafoat eller fluticasonpropionat har vist at være potentielt genotoksisk.

Det er blevet påvist ved daglig anvendelse igennem to år på en lang række forskellige dyrearter, at det tilsatte CFC-frie drivmiddel, norfluran, ikke har nogen toksisk virkning, selv ved langt højere forstøvningskoncentrationer end patienter sandsynligvis nogensinde vil blive udsat for.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Drivmiddel: Norfluran (HFA 134a).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Beholderen indeholder væske under tryk. Den må ikke udsættes for temperaturer højere end 50 °C og skal beskyttes mod direkte sollys. Beholderen må ikke punkteres eller brændes, heller ikke når den er tømt.

Som med de fleste inhalerede lægemidler i trykbeholdere kan den terapeutiske virkning af lægemidlet blive forringet, når beholderen er kold.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Suspensionen er i en trykbeholder i aluminium, forseglet med doseringsventil.

25/50 mikrogram

Beholderne er monteret i en plastik aktuator med forstøver-mundstykke og lyslilla beskyttelseshætte.

25/125 mikrogram

Beholderne er monteret i plastik aktuator med forstøver-mundstykke og lilla beskyttelseshætte.

25/250 mikrogram

Beholderne er monteret i plastik aktuator med en forstøver-mundstykke og violet beskyttelseshætte.

En trykbeholder indeholder 120 doser.

Pakningsstørrelser

Hver pakning indeholder 1 inhalator med 120 doser.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25/50 mikrog./dosis: 64610

25/125 mikrog./dosis: 64611

25/250 mikrog./dosis: 64612

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-