

 12. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla, inhalationsspray, suspension (2care4)**

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

31993

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis af Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla indeholder:

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 250 mikrogram fluticasonpropionat (indgivet fra ventilen). Dette svarer til 21 mikrogram salmeterol og 220 mikrogram fluticasonpropionat indgivet fra aktuator (afgivet dosis).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, suspension (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla er indiceret til behandling af astma, hvor behandling med et kombinationsprodukt (langtidsvirkende β2‑agonist og inhaleret kortikosteroid) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalerede kortikosteroider og inhalerede korttidsvirkende β2‑agonist efter behov

eller

* hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalerede kortikosteroider og langtidsvirkende β2‑agonist.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

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

Dosering

Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla er kun beregnet til inhalation.

For at opnå fuld effekt af Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla inhalationsspray skal den bruges hver dag - også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnligt af en læge, så den styrke af Salmeterol/Fluticason­propionat Cipla, de får, forbliver optimal, og denne må kun ændres af lægen. Dosis skal titreres til den laveste dosis, der giver effektiv symptomkontrol.

Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla i laveste styrke (25/125 mikrogram), kan det næste skridt omfatte et skift til et andet inhaleret salmeterol/fluticason‑produkt, der kan fås i en lavere styrke (25/50 mikrogram).

Som et alternativ kan patienter, der har behov for en langtidsvirkende β2‑agonist, titreres til salmeterol/fluticasonpropionat én gang dagligt, hvis det efter den ordinerende læges mening er tilstrækkeligt til at opretholde sygdomskontrol. I tilfælde af dosis én gang dagligt 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/fluticasonpropionat‑produktet i den styrke, der indeholder den dosis fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres sygdom. Ordinerende læger skal være opmærksomme på, at fluticasonpropionat er lige så effektivt som andre inhalerede steroider ved cirka den halve dosis mikrogram dagligt til patienter med astma. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for det anbefalede behandlingsregime, bør der ordineres passende doser af β2‑agonister og/eller kortikosteroider.

*Bemærk: Hvis der er behov for en dosis fluticasonpropionat, der er højere end 250 mikrogram, skal der anvendes et andet produkt.*

Anbefalede doser:

*Voksne og unge fra 12 år*

* To inhalationer på 25 mikrogram salmeterol og 125 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

eller

* To inhalationer på 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

Der er ikke blevet vist en klar fordel i sammenligning med inhaleret fluticasonpropionat alene som første vedligeholdelsesbehandling, når der mangler et eller to af kriterierne for sværhedsgraden. Generelt er inhalerede kortikosteroider stadig førstevalgsbehandling for de fleste patienter. Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla er ikke beregnet til førstevalg til behandling af mild astma.

Det anbefales at bruge Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla med spacer til de patienter, som har eller kan have svært ved at koordinere aktiveringen af sprayen med inhalationen.

En spacer som Volumatic og AeroChamber Plus eller andre spacere kan anvendes (jf. nationale retningslinjer). Farmakokinetiske data om enkeltdoser har vist, at den systemiske eksponering for salmeterol og fluticasonpropionat kan ændre sig, når der anvendes forskellige spacere (se pkt. 4.4).

Patienterne bør instrueres i korrekt anvendelse og rengøring af deres inhalator og spacer, og deres inhalationsteknik bør kontrolleres for at sikre optimal tilførsel af lægemidlet til lungerne. **Det skal tilstræbes, at patienterne bliver ved med at bruge spacer af samme mærke, fordi det kan føre til ændringer i den inhalerede dosis, hvis der skiftes mellem spacerne (se pkt. 4.4).**

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

*Særlige patientgrupper*

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.

*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.

*Test af inhalatoren*

Før inhalatoren tages i brug første gang, skal patienten tage beskyttelseshætten af ved at klemme let om siderne. Inhalatoren rystes omhyggeligt, mens den holdes mellem tommelfinger og de andre fingre med tommelfingeren på bunden under mundstykket. 4 pust trykkes af ud i luften for at sikre, at den virker. Inhalatoren skal rystes umiddelbart før hvert pust. Hvis inhalatoren ikke har været brugt i en uge eller længere, tages beskyttelseshætten af, inhalatoren rystes omhyggeligt, og 2 pust trykkes af ud i luften.

*Brug af inhalatoren*

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 omhyggeligt 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 tommelfinger og de andre fingre 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 afgive Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla, 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. Det kræver ikke særlige kræfter at sætte beskyttelseshætten på og klikke den på plads.

**VIGTIGT**

Patienterne skal være særlig omhyggelige med trin 5, 6 og 7. Det er vigtigt, at de begynder med at trække vejret ind 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.

Patienterne 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.

Patienterne bør anskaffe en ny inhalator, når indikatoren viser tallet '40', og farven på dosisindikatoren skifter fra grøn til rød. Hold op med at bruge inhalatoren, når indikatoren viser '0', da eventuelle resterende pust muligvis ikke er nok til at give en fuld dosis. Patienter bør aldrig forsøge at ændre numrene på indikatoren eller at fjerne indikatoren fra aktuatoren. Indikatoren kan ikke nulstilles og er fastmonteret på aktuatoren.

*Rengøring*

Inhalatoren skal rengøres mindst én gang om ugen.

1. Fjern beskyttelseshætten.
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. Dette kræver ikke særlige kræfter, beskyttelseshætten klikkes tilbage i position.

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**

Behandlingen af astma skal normalt følge et trinvist program, og patientrespons skal monitoreres klinisk og vha. lungefunktionstest.

Salmeterol/fluticasonpropionat bør ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer. Her er der behov for en hurtigt- og kortvirkende bronkodilatator, som patienterne skal rådes til altid at have på sig til lindring af akutte anfald.

Patienter bør ikke starte behandling med salmeterol/fluticasonpropionat under en eksacerbation eller ved signifikant eller akut forværring af astma.

Der kan opstå alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer under behandling med salmeterol/fluticasonpropionat. Patienter bør rådes til at fortsætte behandlingen, men at søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kommer under kontrol eller bliver værre efter initiering af salmeterol/fluticasonpropionat.

Øget behov for anvendelse af akutmedicin (korttidsvirkende bronkodilatatorer) eller nedsat respons på akutmedicin tyder på forværring af astmakontrollen, og patienten bør undersøges af en læge.

Pludselig og tiltagende forværring af astmakontrollen er potentielt livstruende, og patienten skal øjeblikkeligt tilses af en læge. Behandling med højere kortikosteroiddosis bør overvejes. Patienten skal også undersøges af en læge, hvis den akutelle dosis af salmeterol/fluticasonpropionat ikke har givet tilstrækkelig astmakontrol. Yderligere behandling med kortikosteroid bør overvejes.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af salmeterol/fluticasonpropionat. Jævnlig kontrol af patienter under nedtrapning er vigtig. Den laveste effektive dosis af salmeterol/fluticasonpropionat bør anvendes (se pkt. 4.2).

Behandling med salmeterol/fluticasonpropionat bør ikke seponeres pludseligt på grund af risiko for eksacerbation. Behandling bør titreres ned under lægeligt opsyn.

Som ved al anden inhalationsbehandling med kortikosteroider bør der udvises forsigtighed ved administration af salmeterol/fluticasonpropionat til patienter med 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, ekstrasystoler og atrieflimren og mild, forbigående reduktion i serumkalium ved høje terapeutiske doser. Salmeterol/fluticasonpropionat skal gives med forsigtighed til patienter med alvorlige hjerte‑kar‑sygdomme eller hjertearytmi samt til patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokaliæmi, eller 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 diabetespatienter.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis. Paradoks bronkospasme responderer på en hurtigtvirkende bronkodilatator og skal omgående behandles. Salmeterol/fluticasonpropionat skal omgående seponeres, patienten vurderes, og anden behandling skal om nødvendigt iværksættes.

Der skal udvises forsigtighed, når patienter overføres til behandling med salmeterol/fluticasonpropionat, især hvis der er risiko for, at binyrebarkfunktionen er svækket som følge af tidligere systemisk steroidbehandling.

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med β2‑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, specielt ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige 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 '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 inhaleret kortikosteroid, der opretholder effektiv astmakontrol.

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 en oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager. Disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Langtidsbehandling med høje doser inhaleret kortikosteroid kan resultere i binyrebarksuppression og akut binyrebarkinsufficiens. I meget sjældne tilfælde er disse tilstande set ved doser af fluticasonpropionat på 500 til under 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 doseringsinhalator via spacer kan øge mængden af lægemiddeltilførsel til lungerne, skal det bemærkes, at dette potentielt kan føre til øget risiko for systemiske bivirkninger. Farmakokinetiske data om enkeltdoser har vist, at den systemiske eksponering for salmeterol og fluticasonpropionat kan ændre sig, når der anvendes forskellige spacere.

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 den adrenokortikale 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 skal 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 en øget risiko for systemiske bivirkninger ved samtidig anvendelse af fluticasonpropionat og andre potente CYP3A‑hæmmere, inklusive produkter indeholdende cobicistat (se pkt. 4.5).

I et 3‑års 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 Diskus/Accuhaler sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). I et 3‑års 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 sygdom (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/fluticasonpropionat revurderes. Sikkerhed og virkning af salmeterol/fluticasonpropionat er ikke klarlagt hos patienter med KOL, og salmeterol/fluticasonpropionat 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 QTc‑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).

Pædiatrisk population

Unge <16 år, der får høje doser fluticasonpropionat (typisk ≥1.000 mikrogram/dag), kan have særlig risiko for at få systemiske bivirkninger. 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 unge og sjældnere en række forskellige psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression. Det bør overvejes at henvise den unge til en pædiatrisk lungespecialist.

Det anbefales, at højden måles jævnligt på unge i langtidsbehandling med inhaleret kortikosteroid.

Dosis af inhaleret kortikosteroid skal reduceres til den laveste dosis, der kan opretholde en effektiv astmakontrol.

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

β‑adrenerge blokkere kan svække effekten af salmeterol eller have antagonistisk effekt. Både ikke‑selektive og selektive β‑blokkere bør undgås til patienter med astma, medmindre der er tvingende årsager 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 potentiel additiv effekt.

Fluticasonpropionat

Under normale omstændigheder opnås lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat efter inhalation på grund af en betragtelig first pass‑metabolisme og høj systemisk clearance medieret af cytochrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner 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 dagligt 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 undgås, medmindre fordelen for patienten opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger forårsaget af glukokortikoider.

I et lille studie med raske frivillige 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 indeholdende 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 fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid­bivirkninger. Patienterne skal i givet fald monitoreres for systemiske kortikosteroid­bivirkninger.

Salmeterol

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt 1 gang dagligt) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange dagligt) 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 alene (se pkt. 4.4).

Det sås ikke klinisk signifikant påvirkning af blodtryk, hjertefrekvens, blodglucose og indholdet af kalium i blodet. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols eliminationshalveringstid og øgede heller ikke akkumulationen 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 med andre potente CYP3A4‑hæmmere (f.eks. itraconazol, telithromycin, ritonavir).

*Moderate CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af erythromycin (500 mg oralt 3 gange dagligt) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange dagligt) hos 15 raske personer i 6 dage resulterede i en lille, men ikke statistisk signifikant forhøjelse i eksponeringen for 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 foreligger ingen data for mennesker. I dyreforsøg er der ikke set påvirkning af fertiliteten ved behandling med salmeterol eller fluticasonpropionat.

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet relateret til salmeterol og fluticasonpropionat. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af β2‑adrenoceptor­agonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administration af salmeterol/fluticasonpropionat 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 er ukendt, 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/fluticasonpropionat 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/fluticasonpropionat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla 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 til <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 overfølsomhedsreaktionerDyspnøAngioødem (primært i ansigt og svælg)BronkospasmeAnafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock | Ikke almindeligIkke almindeligSjældenSjældenSjælden |
| 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 (se pkt. 4.4) | Ikke almindeligSjælden4Ikke kendt |
| Hjerte | PalpitationerTakykardiAtrieflimrenAngina pectorisHjertearytmier (herunder supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler) | Ikke almindeligIkke almindeligIkke almindeligIkke almindeligSjælden |
| 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. 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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkninger ved behandling med β2‑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 hurtigtvirkende bronkodilatator og skal omgående behandles. Salmeterol/fluticason skal omgående seponeres, patienten vurderes, og anden behandling skal om nødvendigt iværksættes.

Fluticasonpropionat kan medføre hæshed og candidiasis i mund og svælg, og i sjældne tilfælde også i øsofagus hos nogle patienter. 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/fluticasonpropionat.

Pædiatrisk population

Mulige systemiske bivirkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression og væksthæmning hos unge (se pkt. 4.4). Unge 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen oplysninger om overdosering med salmeterol/fluticasonpropionat i de kliniske studier, men med de to lægemidler givet hver for sig er der set følgende:

Tegn og symptomer ved overdosering med salmeterol er svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. De foretrukne antidoter er kardioselektive β‑blokkere, som skal anvendes med forsigtighed til patienter, der har haft bronkospasme. Hvis behandlingen med salmeterol/fluticasonpropionat skal seponeres på grund af overdosering af β‑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

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

Kronisk overdosering med inhaleret fluticasonpropionat

Patientens binyrebarkfunktion bør monitoreres, og systemisk behandling med kortikosteroid kan blive nødvendig. Efter stabilisering bør behandling fortsættes med inhaleret kortikosteroid i den anbefalede dosering. Se pkt. 4.4 om risikoen for binyrebarksuppression.

Monitorering af binyrebarkfunktionen kan blive nødvendig. Ved såvel akut som kronisk overdosering af fluticasonpropionat skal behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 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 komb. m. corticosteroider/andre midler, ex. anticholinergica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Salmeterol/Fluticasonpropionat Cipla indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer.

Virkningsmekanismen for hvert af stofferne er beskrevet nedenfor.

*Salmeterol*

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

Salmeterol giver en længerevarende bronkodilatation end konventionelle korttidsvirkende β2-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 mellem salmeterol/fluticasonpropionat og inhaleret kortikosteroid (fluticasonpropionat) alene for at finde ud af, om målene for astmabehandling var 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/fluticasonpropionat, der opnåede astmakontrol, end i gruppen, der kun fik ICS (inhalerede kortikosteroider), og med en mindre dosis kortikosteroid.

*\*Velkontrolleret* astma blev opnået hurtigere med salmeterol/fluticasonpropionat end med ICS alene. Der gik 16 dage med behandling med salmeterol/fluticasonpropionat, før 50 % af forsøgspersonerne 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/fluticasonpropionat, 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 |
|  | Salmeterol/fluticasonpropionat | Fluticasonpropionat |
| Behandling før studiet | Velkontrolleret | Total kontrol | Velkontrolleret | Total kontrol |
| Ingen ICS (kun behovsmedicin (SABA)) | 78 % | 50 % | 70 % | 40 % |
| Lav dosis ICS (<500 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 75 % | 44 % | 60 % | 28 % |
| Medium-dosis ICS (>500‑1.000 mikrogram beclometasondipropionat eller tilsvarende/dag) | 62 % | 29 % | 47 % | 16 % |
| Poolede resultater af de 3 behandlingsniveauer | 71 % | 41 % | 59 % | 28 % |

\* Velkontrolleret astma defineres som: ≤2 dage med en symptomscore større end 1 (symptomscore 1 defineres som ’symptomer i en kort periode i løbet af dagen’); behov for korttidsvirkende β2‑agonister (behovsmedicin (SABA) på ≤2 dage og ≤4 gange/uge; >80 % af forventet eksspiratorisk peak flow om morgenen; ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

\*\* Total kontrol af astma defineres som: ingen symptomer, ingen brug af korttidsvirkende β2‑agonister (behovsmedicin (SABA), >80 % af forventet eksspiratorisk peak flow om morgenen, ingen natlig opvågnen, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der førte til ændring i behandlingen.

I et dobbeltblindet, randomiseret parallelgruppestudie med 318 patienter ≥18 år med persisterende astma blev sikkerheden og tolerabiliteten undersøgt ved administration af 2 inhalationer af salmeterol/fluticasonpropionat 2 gange dagligt (dobbelt dosis) i to uger. Studiet viste, at en fordobling af inhalationerne i alle styrker af salmeterol/fluticason­propionat i op til 14 dage resulterede i en let øget forekomst af bivirkninger i forbindelse med β‑agonistkomponenten (tremor; 1 patient [1 %] over for 0, palpitationer; 6 [3 %] over for 1 [< 1 %], muskelkramper; 6 [3 %] over for 1 [<1 %]), og der sås en tilsvarende stigning i forekomst af bivirkninger relateret til inhaleret kortikosteroid (f.eks. candidiasis i munden; 6 [6 %] over for 16 [8 %], hæshed; 2 [2 %] over for 4 [2 %]) i forhold til én inhalation 2 gange dagligt. Den let øgede forekomst af bivirkninger fra β‑agonist­komponenten skal tages med i betragtning, hvis en fordobling af dosis af salmeterol/fluticasonpropionat overvejes af lægen til voksne patienter, der i en kortere periode (op til 14 dage) har behov for supplerende inhaleret kortikosteroid.

***Astma***

*The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)*

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) var et amerikansk 28‑ugers studie, hvor sikkerheden af salmeterol sammenlignet med placebo lagt til en almindelig behandling blev undersøgt hos voksne og unge. Selv om der ikke blev påvist nogen signifikant forskel i det primære endepunkt af det kombinerede antal luftvejsrelaterede dødsfald og luftvejsrelaterede livstruende bivirkninger viste studiet en signifikant stigning i astmarelaterede 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 astmarelateret hospitalsindlæggelse eller astma‑eksacerbation i det foregående år. Det primære formål for hvert studie var at fastslå, hvorvidt tilføjelsen af langtidsvirkende β2-agonist (LABA) til ICC‑behandling (salmeterol/fluticasonpropionat) var non‑inferior i forhold til ICS (fluticasonpropionat) alene med hensyn til risikoen for alvorlige astmarelaterede hændelser (astmarelateret hospitalsindlæggelse, endotracheal intubation og dødsfald). Et sekundært effektmål i disse studier var at vurdere, hvorvidt ICS/LABA (salmeterol/fluticasonpropionat) var bedre end ICS (fluticasonpropionat) alene med hensyn til alvorlig 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).

I alt 11.679 og 6.208 forsøgspersoner blev randomiseret og modtog behandling i henholdsvis AUSTRI- og VESTRI‑studiet. Med hensyn til det primære sikkerhedsendepunkt blev non‑inferioritet opnået i begge studier (se tabellen nedenfor).

***Alvorlige astmarelaterede hændelser i AUSTRI- og VESTRI‑studiet med 26 ugers varighed***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | AUSTRI | VESTRI |
| Salmeterol/fluticason­propionat(n = 5.834) | Fluticason­propionat alene(n =5.845) | Salmeterol/fluticason­propionat(n = 3.107) | Fluticason­propionat alene(n =3.101) |
| Sammensat endepunkt (astmarelateret hospitals­indlæggelse, 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 |
| Astmarelateret hospitalsindlæggelse | 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, blev der opnået non‑inferioritet.

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

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/fluticason­propionat(n = 5.834) | Fluticason­propionat alene(n = 5.845) | Salmeterol/fluticason­propionat(n = 3.107) | Fluticason­propionat alene(n = 3.101) |
| Antal forsøgspersoner med en 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) |

*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 eksponering i første trimester for inhaleret fluticasonpropionat alene og salmeterol/fluticasonpropionat i forhold til ICS, der ikke indeholdt fluticasonpropionat. Der blev ikke anvendt placebo‑komparator i dette studie.

Inden for astmakohorten med 5.362 graviditeter eksponeret for ICS i første trimester blev der identificeret 131 diagnostiserede MCMs; 1.612 (30 %) eksponeret for fluticasonpropionat eller for salmeterol/fluticasonpropionat, hvoraf der blev identificeret 42 diagnosticerede MCMs. Den justerede odds ratio for MCMs diagnostiseret efter 1 år var 1,1 (95 % CI: 0,5 – 2,3) for fluticasonpropionat‑eksponerede *versus* ikke‑fluticason­propionat‑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 MCMs efter eksponering i første trimester 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 sammenligneligt med resultaterne fra et studie af 15.840 graviditeter, der ikke var eksponeret for astmabehandlinger 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 forsøgspersoner ca. 5‑11 % 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 plasmaclearance (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. Den primære vej er metabolisme til en inaktiv carboxylsyremetabolit 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.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

På basis af dyrestudier med salmeterol og fluticasonpropionat givet separat er de eneste sikkerhedsmæssige overvejelser ved human brug virkninger forbundet med for kraftige farmakologiske virkninger.

I dyrereproduktionsstudier er der set misdannelser (ganespalte, skeletale misdannelser) efter administration af glukokortikoider. Disse eksperimentelle resultater fra dyr synes dog ikke at være relevante for mennesker, der får de anbefalede doser. 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 sig 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**

Norfluran (HFA 134a)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Sæt beskyttelseshætten fast på mundstykket igen og klik den på plads.

Beholderen indeholder væske under tryk. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Beholderen må ikke punkteres.

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**

Beholder med en passende doseringsventil og en aktuator med beskyttelseshætte og en dosisindikator.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

70357

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-