

BILAG III

REVIDERET PRODUKT RESUMÉ FOR REFERENCE MEDLEMSLANDET

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 7(5) arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende salmeterol/fluticason. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Særnavn> 50/100 mikrogram/dosis inhalationspulver, afdelt.

<Særnavn> 50/250 mikrogram/dosis inhalationspulver, afdelt.

<Særnavn> 50/500 mikrogram/dosis inhalationspulver, afdelt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Salmeterol 50 mikrogram som salmeterolxinafoat kombineret med enten 100 mikrogram, 250 mikrogram eller 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Astma

Til behandling af astma, hvor behandling med en kombinationsprodukt (langtidsvirkende β_2 -agonist og inhalationssteroid) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og korttidsvirkende β_2 -agonist ved behov,
- eller
- hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist.

OBS: <Særnavn> 50/100 mikrogram er uegnet til både børn og voksne med alvorlig astma.

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)

Til symptomatisk behandling af svær KOL ($FEV_1 < 50\%$ af forventet) og tilbagevendende eksacerbationer, hvor fast behandling med bronkodilatator ikke er tilstrækkelig.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Kun til inhalation.

For at opnå fuld effekt af Diskos skal den bruges hver dag - også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnlige af en læge, så dosis forbliver optimal, og denne bør kun ændres af lægen. Dosis skal titreres til laveste effektive dosis. Hvis symptomerne kan kontrolleres ved behandling med <Særnavn> i laveste styrke to gange dagligt, kan behandling med inhalationssteroid alene eventuelt forsøges, eller de patienter, der også har behov for langtidsvirkende β_2 -agonister, kan titreres ned til <Særnavn> én gang dagligt. I så fald anbefales det, at patienter med natlige symptomer tager <Særnavn> om aftenen, og patienter med symptomer om dagen tager <Særnavn> om morgenen.

Patienterne skal have <Særnavn> i den styrke fluticasonpropionat, der passer til sværhedsgraden af deres astma. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for de anbefalede, bør der ordineres β -agonister og/eller kortikosteroider.

Anbefalede doser:

Astma

Voksne og børn fra 12 år:

50 mikg salmeterol og 100 mikg fluticasonpropionat 2 gange daglig.
eller
50 mikg salmeterol og 250 mikg fluticasonpropionat 2 gange daglig.
eller
50 mikg salmeterol og 500 mikg fluticasonpropionat 2 gange daglig.

Børn fra 4 år:

50 mikg salmeterol og 100 mikg fluticasonpropionat 2 gange daglig.

Der er ingen oplysninger om brug af <Særnavn> hos børn under 4 år.

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)

Voksne:

En inhalation af 50 mikg salmeterol og 500 mikg fluticasonpropionat 2 gange daglig

Specielle patientgrupper:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre eller hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen oplysninger om brug af <Særnavn> hos patienter med nedsat leverfunktion.

Diskos åbnes ved hjælp af fingergrebet. For klargøring trykkes dosisknappen ned. Derefter sættes mundstykke mellem tænderne, og læberne lukkes tæt om det. Dosis kan nu inhaleres. Diskos lukkes efter brug.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for indholdsstofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling af astma bør følge et trinvist skema og patienterne bør kontrolleres både klinisk og med lungefunktionsundersøgelse med henblik på dosistitrering.

<Særnavn> er ikke til akut brug. Her skal anvendes en korttidsvirkende bronkodilatator med hurtigt indsættende virkning, som patienten altid bør have på sig. <Særnavn> bør ikke anvendes initialt i behandlingen af astma, før der har vist sig behov for kortikosteroider, og en omtrentlig dosis er fundet.

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer betyder, forværring, og at patienten skal gå til lægen.

Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende og patienten skal snarest tilses af en læge. Sådanne symptomer bør føre til overvejelse om højere steroiddosis. Hvis den valgte dosis <Særnavn> ikke giver tilstrækkelig effekt, bør patienten også undersøges af lægen for eventuelt behov for øget steroiddosis.

Øget behov for steroidbehandling bør overvejes hos patienter med astma eller KOL.

Behandling med <Særnavn> bør ikke seponeres pludseligt hos astmapatienter på grund af risiko for forværring. En eventuel nedtrapning skal ske i samråd med lægen. Seponering hos patienter med KOL kan føre til forværring af symptomer og bør kun ske i samråd med lægen.

Der bør udvises forsigtighed ved lungetuberkulose, som ved al anden inhalationsbehandling med kortikosteroider.

<Særnavn> bør gives med forsigtighed ved alvorlige hjerte-kar-sygdomme, inkl. hjertearytmi, diabetes mellitus, ubehandlet hypokaliæmi og tyreotoksikose.

Systemisk behandling med β_2 -agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi, men efter inhalation i terapeutiske doser er der meget lave plasmakoncentrationer af salmeterol.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen efter indtagelse af dosis. I så fald skal <Særnavn> straks seponeres, patienten undersøges, og om nødvendigt gives anden behandling.

<Særnavn> indeholder op til 12,5 mg laktose pr. dosis. Denne mængde giver normalt ikke problemer hos laktose-intolerante patienter.

Hvis binyrebarkfunktionen er nedsat på grund af tidligere brug af systemiske steroider bør der især udvises forsigtighed ved igangsættelse af behandling med <Særnavn>.

Systemisk påvirkning kan opstå efter inhalation af steroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved peroral steroidbehandling. Eventuel systemisk påvirkning kan omfatte binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, fald i knogletæthed, katarakt og glaukom. Det er derfor vigtigt for astmapatienter, at der titreres til laveste effektive dosis.

Det anbefales, at højden måles jævnlige på børn i langtidsbehandling med inhalerede kortikosteroider.

Det bør overvejes at lægge systemiske kortikosteroider oven i behandlingen i stressperioder eller i forbindelse med operation.

Inhalationsbehandlingen med fluticasonpropionat bør minimere behovet for perorale steroider. Patienter, der har været i behandling med høje doser steroider, er i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Denne risiko bør altid tages i betragtning i stresssituationer, herunder kirurgiske indgreb, og relevant steroiddosis vurderes, eventuelt med bistand fra specialist.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Klinisk signifikant interaktion med andre lægemidler er normalt usandsynlig på grund af dem meget lave plasmakoncentration ved inhalation. Forsigtighed bør dog udvises ved samtidig administration af stoffer, som hæmmer CYP3A4 betydeligt, fx ritonavir og ketoconazol, da det potentielt kan føre til øget systematisk påvirkning fra fluticasonpropionat. Enhver øget påvirkning under langtidsbehandling kan føre til øget binyrebarksuppression. Der er set nogle få tilfælde af signifikante interaktioner (se pkt. 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

Både selektive og ikke-selektive β -blokkere skal så vidt muligt undgås hos astmapatienter.

Samtidig brug af andre β -adrenerge stoffer kan have en potentiel additiv effekt.

4.6 Graviditet og amning

Der er utilstrækkelige oplysninger om brugen af salmeterol og fluticasonpropionat hos gravide og ammende kvinder til, at eventuel skadepåvirkning kan vurderes. Hos dyr sker der fosterpåvirkning efter indgift af β_2 -agonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3 "Prækliniske oplysninger").

<Særnavn> bør kun gives til gravide, hvis den forventede fordel af behandlingen for moderen er større end en eventuel risiko hos fostret.

Hos gravide bør gives den laveste effektive dosis af fluticasonpropionat til kontrol af astmaen.

Der er ingen oplysninger om udskillelse i brystmælk hos kvinder. Både salmeterol og fluticasonpropionat udskilles i brystmælk hos rotter. <Særnavn> bør kun gives til kvinder, der ammer, hvis den forventede fordel af behandlingen for moderen er større end en eventuel risiko hos barnet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da <Særnavn> indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, må der forventes samme bivirkninger som ved administration af disse stoffer. Der er ikke set yderligere bivirkninger ved samtidig brug af de to stoffer. Som ved al anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme.

Følgende bivirkninger er set:

Salmeterol:

De farmakologiske bivirkninger ved β_2 -agonister, fx tremor, palpitationer, hovedpine, er som regel forbigående og mindskes ved fortsat behandling.

Hjertearytmi (herunder atrieflimren, takykardi og ekstrasystoli) kan ses hos nogle patienter.

Der er set artralgi, myalgi, muskelkramper, irritation i mund og svælg og overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, ødem og angioødem.

Fluticasonpropionat:

Hæshed og candidiasis i mund og svælg. Både hæshed og candidiasis kan minimeres ved at gurgle med vand efter inhalationen. Candidiasis kan behandles, mens behandlingen med <Særnavn> fortsættes.

Overfølsomhedsreaktioner i huden er rapporteret, ligesom der i sjældne tilfælde er set ødemer i ansigt, mund og svælg.

Eventuel systemisk påvirkning kan omfatte binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, fald i knogletæthed, karakt og glaukom (se pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

<Særnavn> i kliniske afprøvninger:

De mest almindelige bivirkninger (>1/100 og <1/10) var:
Hæshed, dysfoni, svælgirritation, hovedpine, candidiasis i mund og svælg og palpitationer.

4.9 Overdosering

Der er ingen oplysninger om overdosering i de kliniske afprøvninger, men med de to stoffer givet hver for sig er der set følgende:

Tremor, hovedpine og takykardi er tegn på overdosering med salmeterol. Som antidot foreslås en kardioselektiv β -blokker, som skal gives med forsigtighed til patienter med tidligere bronkospasme. Hvis <Særnavn> skal seponeres på grund af overdosering af β -agonist-delen, skal der tages højde for fortsat steroidbehandling. Ligeledes kan der opstå hypokaliæmi, og kaliumtilskud skal overvejes.

Akut overdosering med fluticasonpropionat kan resultere i midlertidig suppression af binyrebarkfunktionen. Det kræver ikke særlige forholdsregler, idet den normaliseres på nogle få døgn jf. plasmakoncentrationsmålinger. Men hvis højere doser end de anbefalede fortsættes i længere tid, kan det føre til påvirkning af binyrebarkfunktionen, og monitorering af effekten af binyrebarkstimulation kan komme på tale. Ved overdosering af fluticasonpropionat kan behandling med <Særnavn> fortsættes i laveste effektive dosis (se pkt. 4.4 om ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Sympatomimetika, astmamidler, ATC-kode: R 03 AK 06.

Kliniske afprøvninger med <Særnavn> til KOL:

Placebo-kontrollerede kliniske forsøg over 6 og 12 måneder har vist, at fast behandling med <Særnavn> 50/500 mikg forbedrer lungefunktionen og reducerer åndenød og brug af behovsmedicin. Over 12 måneder blev risikoen for forværringer i forbindelse med KOL nedsat fra 1,42/år til 0,99/år i sammenligning med placebo, ligesom risikoen for forværring med behov for perorale steroider, blev signifikant reduceret fra 0,81/år til 0,47/år i sammenligning med placebo.

Virkningsmekanisme:

<Særnavn> indeholder både salmeterol og fluticasonpropionat, der virker forskelligt, og beskrives herunder:

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β_2 -agonist med en lang sidekæde, som bindes til receptorens exo-site.

Salmeterol giver en længerevarende bronkodilatation end konventionelle korttidsvirkende β_2 -agonister, idet bronkodilatationen varer i mindst 12 timer.

Fluticasonpropionat:

Fluticasonpropionat givet som inhalation i de anbefalede doser giver en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungerne, som formindsker symptomer på og forværring af astmaen uden de bivirkninger, der ses ved systemisk steroidbehandling.

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 er den absolutte biotilgængelighed hos raske personer ca. 10-30 % af den nominelle dosis, afhængig af inhalatoren. Astmapatienter og patienter med KOL er i mindre grad udsat for systemisk påvirkning efter inhalation af fluticasonpropionat.

Systemisk absorption sker hovedsageligt gennem lungerne og er hurtigt 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 perorale biotilgængelighed er under 1 %. Forøgelsen af den systemiske påvirkning er ligefrem proportional med størrelsen af dosis.

Udskillelsen af fluticanvolumen er karakteriseret ved høj clearance (1150 ml/minut), stort fordelingsvolumen i steady-state (ca. 300 l) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer.

Plasmaproteinbindingen 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 gennem nyrerne er negligeabel. Mindre end 5 % i urinen i form af metabolitter. Hovedparten udskilles i fæces som metabolitter eller uomdannet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

I dyrereproduktionsundersøgelser 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. Dyreundersøgelser med salmeterolxinafoat har vist fosterskader – dog kun ved meget høje doser. Efter samtidig indgift af begge stoffer er set øget frekvens af omlagt navlearterie og ufuldstændig forbening af nakkebenet hos rotter ved doser, der typisk sættes i forbindelse med glukokortikoid-inducerede abnormiteter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over <30°C

6.5 Emballage (art og indhold)

Diskos er en plasticbeholder med pvc-lamineret folieblisterbånd med inhalationspulver i 60 afdelte doser.

1 x 28 doser

1 x 60 doser

2 x 60 doser

3 x 60 doser

10 x 60 doser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Diskos er en pulverinhalator med dosistæller, der angiver resterende antal doser. (Når der er 5 doser tilbage bliver tallene røde).

En fuldstændig vejledning findes i pakningen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes individuelt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Udfyldes individuelt

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes individuelt

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes individuelt