

BIJLAGE III

GEWIJZIGDE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN VAN DE REFERENTIE LIDSTAAT

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 7(5) verwijzingsverzoek inzake salmeterol/fluticasone propionaat bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<fantasiennaam> Diskus 50/100 microgram/dosis - inhalatiepoeder, voorverdeeld.
<fantasiennaam> Diskus 50/250 microgram/dosis - inhalatiepoeder, voorverdeeld.
<fantasiennaam> Diskus 50/500 microgram/dosis - inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afzonderlijke dosis <fantasiennaam> bevat:

50 µg salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 100, 250 of 500 µg fluticason-propionaat.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

<fantasiennaam> is bestemd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie product (langwerkende beta₂-agonist en inhalatiesteroïd) geschikt wordt bevonden:

- Patiënten die onvoldoende stabiel zijn op een inhalatiesteroïd en een kort werkende beta₂ agonist per inhalatie, gebruikt “indien nodig”
- of
- Patiënten die stabiel zijn op een inhalatiesteroïd en een langwerkende beta₂ agonist.

N.B: De <fantasiennaam> 50/100 microgram sterkte is niet bedoeld voor volwassenen en kinderen met ernstig astma.

Chronisch obstructieve longziekten (COPD)

<fantasiennaam> is aangewezen voor de symptomatische behandeling van patiënten met ernstig chronisch obstructieve longziekten (FEV₁ < 50 % van de voorspelde normale waarde) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die, ondanks een regelmatig gebruik van een bronchusverwijder, significante symptomen hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<fantasiennaam> Diskus is alleen bestemd voor gebruik per inhalatie.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat <fantasiennaam> Diskus dagelijks moet worden gebruikt, ook in klachtenvrije perioden.

Patiënten dienen onder controle van een arts te staan, zodat de dosering van <fantasiennaam> optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt. De dosering dient op geleide van de individuele reactie geleidelijk te worden afgebouwd totdat de laagst mogelijke effectieve onderhoudsdosering is bereikt.

Wanneer de symptomen onder controle gehouden worden met tweemaal daags de laagst beschikbare sterkte van de combinatie, kan als volgende stap van de behandeling een test met alleen het geïnhaleerd corticosteroïd overwogen worden. Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkend beta-2-agonist nodig hebben worden getitreerd naar <fantasiennaam> eenmaal daags, wanneer dit volgens de voorschrijver adequate controle van de aandoening zal geven. Bij een eenmaal daagse dosering is het aanbevolen deze dosis 's avonds toe te dienen in geval van nachtelijke symptomen en 's morgens als de patient vooral overdag symptomen vertoont.

Patiënten dienen de sterkte van <fantasiennaam> te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat aangepast aan de ernst van hun aandoening. In het geval dat een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de gepaste doseringen van de beta-agonist en/of het corticosteroïd te worden voorgeschreven.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Astma

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:

Twee maal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat, of

Twee maal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat, of

Twee maal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Kinderen ouder dan 4 jaar:

Twee maal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van <fantasiennaam> bij kinderen onder de 4 jaar.

Chronisch obstructieve longziekten

Volwassenen:

Twee maal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Speciale patiëntengroepen:

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een nierfunctiestoornis aan te passen. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van <fantasiennaam> bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Gebruik van Diskus:

Door het hendeltje naar achteren te duwen is de Diskus klaar voor gebruik. Omsluit het mondstuk met uw lippen. De dosering kan nu geïnhaleerd worden.

4.3 Contra-indicaties

<fantasiennaam> Diskus is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor één der actieve bestanddelen of hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapsgewijs behandelingsschema, waarbij de respons van de patiënt klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd dient te worden.

<fantasiennaam> Diskus is niet bestemd voor de behandeling van acute symptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. Het wordt de patiënten aangeraden deze aanvalsmedicatie altijd binnen handbereik te hebben. <fantasiennaam> Diskus is niet bestemd voor de initiële behandeling van astma totdat de behoefte en de dosering van corticosteroïden is vastgesteld.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders duidt op een verslechtering en de patiënt dient in dat geval opnieuw geëvalueerd te worden door een arts.

Bij een plotselinge of sterke verslechtering van het astma kan een levensbedreigende situatie ontstaan en de patiënt dient direct te worden verwezen naar een arts. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroïden in overweging worden genomen. De patiënt dient medisch te worden onderzocht in het geval dat de gebruikte dosering van <fantasiennaam> het astma niet adequaat onder controle houdt.

Een bijkomende therapie met corticosteroïden dient te worden overwogen bij patiënten met astma of chronisch obstructieve longziekten.

De behandeling met <fantasiennaam> mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, gezien het risico op exacerbaties. De dosering moet geleidelijk aan verminderd worden onder toezicht van een arts. Voor patiënten met chronisch obstructieve longziekten kan het onderbreken van de behandeling eveneens gepaard gaan met een symptomatische destabilisatie en moet onder het toezicht van een arts gebeuren.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiesteroïden is uiterste voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met longtuberculose.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van <fantasiennaam> bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals hartritmestoornissen, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie en thyrotoxicose.

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van systemische β_2 -agonisten, maar na inhalatie van de therapeutische doseringen zijn de plasmaspiegels van salmeterol zeer laag.

Net zoals bij andere inhalatietherapieën moet men rekening houden met de mogelijkheid van paradoxale bronchospasmen, wat gepaard gaat met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling na inhalatie. <fantasiennaam> Diskus dient onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt te worden beoordeeld en indien nodig moet een andere therapie worden begonnen.

<fantasiennaam> bevat per dosis tot maximaal 12,5 milligram lactose. Deze hoeveelheid zal normaal gesproken geen problemen geven bij patiënten met overgevoeligheid voor lactose.

Bij de overschakeling van corticosteroïd afhankelijke patiënten op <fantasiennaam> en bij de verdere behandeling van die patiënten is voorzichtigheid geboden, met name als de bijnierschorsfunctie ten gevolge van de langdurige systemische therapie met corticosteroïden verminderd is.

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroïd voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend geringer dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn bijnierschors-suppressie, groeivertraging in kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom. Het wordt om deze reden aangeraden de dosering van het geïnhaleerd corticosteroïd bij astma patiënten te verminderen tot de laagst mogelijke effectieve onderhoudsdosering is bereikt.

Het wordt aanbevolen om de groei van kinderen die een langdurige behandeling met een geïnhaled corticosteroïd krijgen regelmatig op te volgen.

Tijdens perioden van stress of operatief ingrijpen dient te worden overwogen of een aanvullend systemisch werkend corticosteroïd nodig is.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zal de behoefte aan orale corticosteroïden minimaal zijn, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroïden zijn behandeld, kan de bijnierschorsfunctie gedurende langere tijd onderdrukt zijn. Dit geldt ook voor patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen van orale of intraveneuze corticosteroïden toegediend kregen. Er dient altijd rekening te worden gehouden met het risico op residuele onderdrukking van de bijnierschorsfunctie in noodsituaties en perioden van stress, waarbij een passende behandeling met corticosteroïden overwogen dient te worden. Het kan nodig zijn om de mate van onderdrukking van de bijnierschorsfunctie door een specialist te laten beoordelen alvorens een behandeling wordt gekozen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door erg lage plasmaconcentraties, bereikt na inhalatie, zijn klinisch significante geneesmiddeleninteracties onwaarschijnlijk. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers zoals bijv. ritonavir en ketoconazol, vanwege een kans op een verhoogde systemische belasting van fluticason propionaat. Een verhoogde belasting gedurende langdurig gebruik kan resulteren in een verhoogde cortisol suppressie. Enkele gevallen van deze significante geneesmiddelen interacties zijn gemeld (zie 4.4. 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Gebruik van zowel niet-selectieve als cardioselectieve β -blokkers dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van andere beta-sympathicomimetica kan een potentieel additief effect hebben.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van salmeterol en fluticasonpropionaat bij zwangerschap en lactatie bij de mens om de mogelijke schadelijke effecten te beoordelen. In dier-experimenteel onderzoek zijn foetale afwijkingen gezien na toediening van een β_2 -sympathicomimeticum en een glucocorticosteroid (zie 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek').

Bij het gebruik van <fantasiennaam> door zwangere vrouwen dient het verwachte nut voor de moeder groter te zijn dan het mogelijke risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosering van fluticasonpropionaat die het astma adequaat onder controle kan houden dient te worden toegepast bij de behandeling van zwangere vrouwen.

Er zijn geen gegevens bekend over de aanwezigheid van <fantasiennaam> in de moedermelk bij de mens. Bij ratten werden zowel salmeterol als fluticason uitgescheiden in de moedermelk. Bij het gebruik van <fantasiennaam> door zogende vrouwen dient het verwachte nut voor de moeder groter te zijn dan het mogelijke risico voor de foetus.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies verricht naar de invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Aangezien <fantasiennaam> salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen dezelfde type en ernst van bijwerkingen worden verwacht die behoren bij deze twee componenten. Het vóórkomen van bijkomende bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee componenten is niet gerapporteerd. De bijwerkingen die behoren bij salmeterol en bij fluticasonpropionaat worden hieronder gegeven:

Salmeterol:

Farmacologische voorspelbare bijwerkingen van β_2 -mimetica zoals tremor, palpaties en hoofdpijn zijn gemeld, maar zijn meestal voorbijgaand en verminderen bij regelmatig gebruik.

Hartritmestoornissen (zoals atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) kunnen voorkomen bij sommige patiënten.

Artralgie, myalgie, spierkramp, orofaryngeale irritatie en overgevoeligheidsreacties van de huid, inclusief rash, oedeem en angio-oedeem zijn gemeld.

Fluticasonpropionaat:

Bij sommige patiënten doet zich bij gebruik van inhalatiesteroïden heesheid of candidiasis van de mond en keel (spruw) voor. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis kunnen worden verlicht door na gebruik van het product de mond te spoelen met water. Symptomatische candidiasis kan worden behandeld met lokale anti-mycotische therapie, terwijl de behandeling met <fantasiennaam> kan worden voortgezet.

Overgevoeligheidsreacties van de huid zijn gemeld.

Gezichts- en orofaryngeaal oedeem zijn zelden gemeld.

Mogelijke systemische effecten zoals adrenerge suppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom (zie 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

<fantasiennaam> (klinische studies):

De volgende bijwerkingen zijn vaak gerapporteerd ($>1/100$ and $<1/10$):
Heesheid/dysfonie, keelirritatie, hoofdpijn, candidiasis van de mond en keel en palpaties.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering van <fantasiennaam> in het klinisch onderzoek. Beschikbare gegevens over overdoseringen met een van de componenten wordt hieronder gegeven:

De symptomen van overdosering met salmeterol zijn tremor, hoofdpijn en tachycardie. Overdosering wordt bij voorkeur behandeld met een cardioselectieve β -blokker; dit dient met de nodige voorzichtigheid te geschieden bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen. Indien de behandeling met <fantasiennaam> dient te worden onderbroken door een overdosering van de β -agonist component, dan dient een adequate alternatieve corticosteroïd therapie te worden overwogen. Hypokaliëmie kan voorkomen en kaliumsuppletie dient te worden overwogen.

Acute inhalatie van een enkelvoudige dosis fluticasonpropionaat ver boven de therapeutische dosis kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierschorsfunctie. Er hoeft geen directe actie te worden ondernomen, aangezien de bijnierschorsfunctie binnen enkele dagen herstelt. Dit verloop kan door het meten van de plasmacortisolspiegel worden gecontroleerd. Echter, in het geval van chronisch overdoseren gedurende een langere periode kan suppressie van de bijnierschorsfunctie optreden.

In dit geval is het nuttig de bijnierschorsreserve te controleren. In het geval van een overdosering met fluticasonpropionaat kan de behandeling met <fantasiennaam> toch worden voortgezet in een dosering die de symptomen onder controle houdt (zie 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische Groep: Adrenergica en andere middelen bij astma, ATC Code: R03AK06

Klinische studies met <fantasiennaam> in Chronisch obstructieve longziekten:

Placebo-gecontroleerde klinische studies toonden aan dat het regelmatig gebruik van <fantasiennaam> 50/500 microgram gedurende een periode van 6 tot 12 maanden de longfunctie verbetert en de kortademigheid en het gebruik van aanvalsmedicatie vermindert. In vergelijking met placebo, over een periode van 12 maanden, was het risico op exacerbaties bij chronisch obstructieve longziekten verminderd van 1.42 per jaar tot 0.99 per jaar. Het risico op exacerbaties die een behandeling met orale corticosteroïden vereisen was significant verminderd van 0.81 tot 0.47 per jaar in vergelijking met placebo.

Werkingsmechanisme:

<fantasiennaam> bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, welke een verschillend werkingsmechanisme hebben. De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven:

Salmeterol:

Salmeterol is een selectief langwerkend (12 uur) β_2 -sympathicomimeticum, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langdurige bronchodilatatie van minstens 12 uur, hetgeen langer is dan de conventionele kortwerkende β_2 -sympathicomimetica.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat dat per inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroïde werking in de longen. Dit resulteert in een reductie van symptomen en exacerbaties van het astma, waarbij geen bijwerkingen worden waargenomen die optreden bij systemische toediening van glucocorticosteroïden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de gezamenlijke toediening van salmeterol en fluticasonpropionaat per inhalatie was de farmacokinetiek van elke component gelijk aan deze waargenomen bij gescheiden toediening van beide geneesmiddelen. Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten gescheiden worden behandeld:

Salmeterol:

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen en plasmaspiegels zijn dus niet gerelateerd aan het therapeutisch effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens over salmeterol beschikbaar vanwege de technische problemen bij het bepalen van de zeer lage (<200 picogram/ml) plasmaspiegels die na een geïnhaleerde dosering worden bereikt.

Fluticasonpropionaat:

De absolute biologische beschikbaarheid van geïnhaleerd fluticasonpropionaat in gezonde vrijwilligers varieert tussen ongeveer 10-30% van de nominale doses afhankelijk van het gebruikte inhalatiesysteem. Bij patiënten met astma of chronisch obstructieve longziekten is een lagere systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat geconstateerd.

Systemische absorptie vindt voornamelijk plaats door de longen en is in eerste instantie snel en houdt vervolgens aan. Het restant van de geïnhaleerde doses kan ingeslikt worden, maar draagt minimaal bij tot de systemische blootstelling vanwege de lage wateroplosbaarheid en het pre-systemisch metabolisme, resulterend in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. Er is een lineaire verhoging van de systemische blootstelling bij verhoging van de geïnhaleerde doses.

De kinetiek van fluticason propionaat wordt gekarakteriseerd door hoge plasma klaring (1150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een halfwaarde tijd van ongeveer 8 uur.

Plasma eiwitbinding is 91%.

Fluticason propionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisering naar een inactieve zure carboxyl metaboliet, door het chromosoom P450 enzym CYP3A4. Andere niet geïdentificeerde metabolieten zijn ook gevonden in de feces.

De renale klaring van fluticason propionaat is verwaarloosbaar. Minder dan 5% van de doses wordt uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk als metabolieten. Het grootste gedeelte van de doses wordt uitgescheiden via de feces als metabolieten en onveranderd geneesmiddel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige toxicologische gegevens relevant voor humaan gebruik uit de toxicologische studies in proefdieren met salmeterol xinafoaat of fluticasonpropionaat dat apart werd gegeven, zijn effecten geassocieerd met een overmatige farmacologische werking.

Reproductie studies met proefdieren wezen op malformaties (gespleten gehemelte, skelet malformaties) na toediening van glucocorticosteroïden. Deze waarnemingen in experimenten met proefdieren lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik bij de aanbevolen doseringen. In studies bij proefdieren met salmeterol xinafoaat is een embryofoetale toxiciteit waargenomen, uitsluitend bij blootstelling aan hoge doseringen. Na gelijktijdige toediening is een toegenomen incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige beenvorming van het achterhoofd waargenomen bij ratten bij doseringen die geassocieerd worden met gekende glucocorticosteroïde abnormaliteiten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het inhalatiepoeder zit in een blisterstrip (een voorgevormde PVC gecoate basis met afstrijsbaar aluminium). De strip zit in een speciaal ontworpen plastic inhalatieapparaat.

<fantasiennaam> Diskus is beschikbaar in verpakkingen van:

- 1 x 28 doses
- 1 x 60 doses
- 2 x 60 doses
- 3 x 60 doses
- 10 x 60 doses

Deze verpakkingen zijn niet noodzakelijk allemaal in de handel.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

De Diskus bevat een poeder dat via inhalatie in de longen terechtkomt.

Het cijfer op de teller van de Diskus geeft aan hoeveel doses er nog over zijn.

Lees voor gebruik de patiëntenbijsluiter.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Invullen indien van toepassing

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Invullen indien van toepassing

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Invullen indien van toepassing

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Invullen indien van toepassing