

BILAGA III

REVIDERAD PRODUKTRESUMÉ FRÅN REFERENSMEDLEMSLANDET

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 7(5) för salmeterol/fluticasonpropionat innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Fantasinamn> 50/100 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

<Fantasinamn> 50/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

<Fantasinamn> 50/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avdelad dos innehåller 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 100 mikrogram, 250 mikrogram respektive 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

<Fantasinamn> är indicerat för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande beta-2-agonist och inhalationssteroid) är lämplig för

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinerad med inhalerad kortverkande beta-2-agonist eller
- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist

Den lägsta styrkan <Fantasinamn 50/100 mikrogram) lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

<Fantasinamn> är indicerat för symtomatisk behandling av patienter med svår KOL ($FEV_1 < 50\%$ av beräknat normalvärde) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringssätt

<Fantasinamn> är endast avsett för inhalation.

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att <Fantasinamn> skall användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten skall regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen skall endast ändras efter ordination av läkare.

Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande beta-2-stimulerare titreras till <Fantasinamn> givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av <Fantasinamn> skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av beta-2-agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna och ungdom 12 år och äldre:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.
eller
- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.
eller
- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Barn 4 år och äldre:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Användning av <Fantasinamn> till barn under 4 år har inte dokumenterats.

KOL

Vuxna:

- 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen

Speciella patientgrupper:

Ingen dosändring krävs till äldre eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Hantering:

Efter att inhalatorn öppnats, matas en dos fram. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras. Därefter skall inhalatorn stängas.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot något av de aktiva substanserna eller hjälpämnet.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Behandling av astma följer normalt ett stegvis avpassat program och patientens terapisvar skall följas kliniskt och med lungfunktionsprov.

<Fantasinamn> är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare skall användas. Patienten skall instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom. <Fantasinamn> är inte avsett som initial astmabehandling förrän behov och ungefärlig dosering av kortikosteroider har fastställts.

Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtom tyder på försämrad kontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

När ordinerad dos av <Fantasinamn> inte ger adekvat behandlingseffekt, bör patienten också kontakta läkare för ny medicinsk bedömning.

Ökad dosering av kortikosteroider bör övervägas vid behandling av astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Behandling med <Fantasinamn> skall inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Som med övriga inhalerade kortikosteroider skall <Fantasinamn> ges med försiktighet till patienter med lungtuberkulos.

<Fantasinamn> skall ges med försiktighet till patienter med svårare hjärt-kärlsjukdom inklusive hjärtarytmier, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi eller hypertyreos.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppkomma efter behandling med perorala beta-2-agonister men efter inhalation i terapeutiska doser är plasmanivåerna av salmeterol låga.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning omedelbart efter dosering. <Fantasinamn>-behandlingen skall då omedelbart avbrytas. Patienten skall bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

<Fantasinamn> innehåller laktos upp till 12,5 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer.

Försiktighet bör iaktas vid överföring av patienter till <Fantasinamn>, särskilt om försämrad binjurefunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling kan misstänkas.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Vid behandling av patienter med astma är det därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas.

Tillägg av perorala kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Betydelsefulla kliniska interaktioner anses i allmänhet osannolika, då endast mycket låga plasmakoncentrationer uppnås efter inhalationsbehandling. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med potenta CYP 3A4 hämmande läkemedel (t ex ketokonazol, ritonavir), då dessa kan öka plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat. Vid långtidsbehandling kan varje ökning av denna plasmakoncentration leda till ytterligare kortisol-suppression. Ett fåtal fall av sådan betydelsefull läkemedelsinteraktion har rapporterats (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått). Både selektiva och icke-selektiva beta-blockerare skall undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

4.6 Graviditet och amning

Erfarenhet av behandling med salmeterol och flutikasonpropionat under graviditet och amning är otillräckligt dokumenterat på människa för att eventuella oönskade effekter skall kunna bedömas. I djurstudier uppträder fosterskador efter tillförsel av beta-2-agonister och glukokortikosteroider (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Gravida kvinnor skall endast behandlas med <Fantasinamn>, då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret. Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat eftersträvas samtidigt som risken med ett försämrat astmatillstånd måste beaktas.

Uppgift saknas om flutikasonpropionat resp. salmeterol passerar över i modersmjölk hos människa. Både salmeterol och flutikasonpropionat utsöndras i bröstmjölk hos råttor. <Fantasinamn>-behandling av kvinnor som ammar skall endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Specifika studier över om <Fantasinamn> påverkar förmågan att köra bil eller handha maskiner saknas.

4.8 Biverkningar

Eftersom <Fantasinamn> innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förväntas som finns rapporterade för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar. Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa. Nedan följer rapporterade biverkningar för respektive substans:

Salmeterol:

Farmakologiska biverkningar av beta-2-agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Hjärtarytmi (t ex förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystolier) kan inträffa hos vissa patienter.

Artralgi, myalgi, muskelkramp, irritation i munhåla och svalg samt överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag, ödem och angioödem har rapporterats.

Flutikasonpropionat:

Heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg kan förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan minskas genom gurgling med vatten efter användning av <Fantasinamn>. Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med <Fantasinamn>.

Överkänslighetsreaktioner i form av hudutslag har rapporterats.

Angioödem i ansikte, munhåla och svalg har rapporterats i sällsynta fall.

Eventuella systembiverkningar inkluderar binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bëntäthet, katarakt och glaukom (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

<Fantasinamn> i kliniska prövningar:

Följande biverkningar var vanligt rapporterade (>1/100, <1/10):
Heshet/dysfoni, halsirritation, huvudvärk, candidainfektion i munhåla och svalg samt palpitationer.

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med <Fantasinamn> saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är tremor, huvudvärk och takykardi. Lämpliga antidoter är kardioselektiva beta-blockerande preparat som skall användas med försiktighet hos patienter med känd bronkospasm i anamnesen. Om behandling med <Fantasinamn> måste avbrytas på grund av överdosering av beta-agonistkomponenten, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas.

Dessutom kan hypokalemi förstärkas och kaliumbehandling bör övervägas.

Doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar. Om högre dosering än den rekommenderade pågår under längre perioder kan detta eventuellt leda till viss grad av binjuresuppression. Det kan då bli nödvändigt att kontrollera binjurefunktionen. Om överdosering skett med flutikasonpropionat kan behandling med <Fantasinamn> fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga antiastmatika, ATC-kod: R03AK06

<Fantasinamn> i kliniska prövningar vid KOL:

Placebokontrollerade kliniska studier, under 6 och 12 månader, har visat att regelbunden behandling med <Fantasinamn> 50/500 mikrogram/dos förbättrar lungfunktionen samt minskar andfåddhet och behovet av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtom.

Under en 12-månadersperiod fann man att risken för KOL-relaterade exacerbationer minskade från 1,42 till 0,99 per år jämfört med placebo samt att risken för exacerbationer som fordrade orala steroidkurer minskade avsevärt, från 0,81 till 0,47 per år jämfört med placebo.

Verkningsmekanism:

<Fantasinamn> innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan:

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) beta-2-adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande beta-2-agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symtom och astmaexacerbationer utan de biverkningar som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Samtidig inhalation av salmeterol och flutikasonpropionat medför likartad farmakokinetik som när substanserna inhaleras var för sig. Ur farmakokinetisk synvinkel kan därför substanserna bedömas var för sig:

Salmeterol:

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat:

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer 10-30 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast till en låg systemexposition. Den orala biotillgängligheten är mindre 1% på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage metabolism. Systemexpositionen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (cirka 1150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar.

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4 enzymer till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen huvudsakligen som metaboliter. Större delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrat läkemedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterolxinafoat och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/ fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<Fantasinamn> är en formgjuten plastinhalator, i vilken inhalationspulvret ligger förpackat i avdelade blisterdoser i en folieremsa, med ett PVCskikt närmast pulvret, med ett avrivbart hölje.

<Fantasinamn> är förpackad i kartong med garantiförslutning i förpackningsstorlekar

1 x 28 doser
eller 1 x 60 doser
eller 2 x 60 doser
eller 3 x 60 doser
eller 10 x 60 doser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Substansen i inhalatorn frigörs vid inandning och följer med andningsluften ned i luftvägarna.

Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar.

Detaljerad bruksanvisning medföljer förpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Skall kompletteras

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Skall kompletteras

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Skall kompletteras

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Skall kompletteras