

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoreeda 25 mikrogram/125 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension

Zoreeda 25 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos Zoreeda innehåller:

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 125 respektive 250 mikrogram flutikasonpropionat (den dos som lämnar ventilen). Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) på 21 mikrogram salmeterol och 110 respektive 220 mikrogram flutikasonpropionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, suspension.

Behållaren innehåller en vit homogen suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zoreeda är avsedd för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroider och vid behovsmedicinering med inhaled kortverkande β_2 -agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Zoreeda är endast avsett för inhalation.

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Zoreeda måste användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.

När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan Zoreeda (25/125 mikrogram) kan nästa steg vara ett byte till ett annat inhalationsläkemedel innehållande salmeterol/flutikason, men med lägre styrka (25/50 mikrogram). Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -stimulerare titreras till salmeterol/flutikasonpropionat 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.

Patienter ska ges en produkt innehållandes salmeterol/flutikasonpropionat med den styrka som motsvarar den dos flutikasonpropionat som är lämplig för sjukdomens svårighetsgrad. Vid förskrivning till astmatiker bör det beaktas att flutikasonpropionat är lika effektivt som andra inhalationssteroider vid ungefär halva dagsdosen uttryckt i mikrogram. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Obs: Om det behövs en högre dos än 250 mikrogram flutikasonpropionat ska en annan produkt användas.

Rekommenderad dosering:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

- Två inhalationer med 25 mikrogram salmeterol och 125 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen.

eller
- Två inhalationer med 25 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat som initial underhållsmedicinering när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsbehandling för de flesta patienter. Zoreeda är inte avsett som initial behandling vid mild astma.

För patienter som har svårt eller kan tänkas ha svårt att koordinera inhalation och sprayavtryck rekommenderas att Zoreeda används tillsammans med en andningsbehållare.

En andningsbehållare, t.ex. Volumatic, AeroChamber Plus eller andra andningsbehållare kan användas (beroende på nationella riktlinjer). Farmakokinetiska data från endosbehandling har visat att systemisk exponering av salmeterol och flutikasonpropionat kan förändras när olika andningsbehållare används (se avsnitt 4.4).

Patienter ska instrueras avseende korrekt användning och hantering av deras inhalator och andningsbehållare och inhalationstekniken ska kontrolleras för att säkerställa optimal tillförsel av läkemedlet till lungorna. **Patienter ska fortsätta att använda samma modell av andningsbehållare eftersom byte av andningsbehållare kan resultera i att lungorna tillförs en annan dos (se avsnitt 4.4).**

Re-titrering till lägsta effektiva dos ska alltid ske efter introduktion eller byte av andningsbehållare.

Särskilda patientgrupper

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga data tillgängliga avseende användning av salmeterol/flutikasonpropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Bruksanvisning

Patienten ska instrueras om korrekt användning av inhalatorn (se bipacksedel).

Under inhalationen bör patienten helst sitta eller stå. Inhalatorn har utformats för att användas i upprätt läge.

Hur inhalatorn ska kontrolleras

Före första användning bör patienten kontrollera att inhalatorn fungerar. Detta görs genom att patienten tar av munstyckets skyddshuv genom att trycka lätt på dess sidor, skakar inhalatorn väl, håller inhalatorn mellan fingrar och tumme med tummen under munstycket och sprayar fyra puffar i luften. Inhalatorn ska skakas omedelbart innan en puff sprayas ut. Om inhalatorn inte har använts på en vecka eller mer ska patienten ta av munstyckets skyddshuv, skaka inhalatorn väl och spraya två puffar i luften.

Hur inhalatorn ska användas

1. Patienten ska ta av munstyckets skyddshuv genom att lätt trycka på sidorna
2. Patienten ska kontrollera att inhalatorn inklusive munstycket är rena ut- och invändigt och fritt från lösa föremål.
3. Patienten ska skaka inhalatorn väl så att eventuella lösa föremål avlägsnas och innehållet i inhalatorn blandas jämnt.
4. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt mellan fingrar och tumme med tummen under munstycket.
5. Patienten ska andas ut så långt som känns bekvämt och sedan sätta munstycket i munnen mellan tänderna och sluta läpparna runt det. Patienter ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos Zoreeda genom att trycka ner inhalatorns ovandel samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.
7. Medan patienten håller andan tas inhalatorn bort från munnen och fingret flyttas från inhalatorns ovandel. Patienten ska fortsätta hålla andan så länge som det går utan att det börjar kännas obekvämt.
8. Om ytterligare en dos ska tas, ska inhalatorn fortsatt hållas upprätt och efter ungefär en halv minut kan punkt 3 till 7 upprepas.
9. Patienten ska omedelbart sätta tillbaka munstyckets skyddshuv på rätt håll genom att trycka på skyddshuven tills ett knäpp hörs. Skyddshuven ska lätt kunna klickas på plats utan att trycka för hårt.

VIKTIGT

Patienten ska inte skynda igenom steg 5, 6 och 7. Det är viktigt att patienten börjar andas in så sakta som möjligt innan inhalatorn används. Patienten bör öva framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av inhalatorn eller genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 3.

Patienten bör skölja munnen med vatten och spotta ut, och/eller borsta tänderna efter varje dos av läkemedel, i syfte att minimera risken för orofaryngeal candidiasis och heshet.

Patienten bör överväga att skaffa en ny inhalator när indikatorn visar siffran ”40” och färgen på dosräknaren ändras från grönt till rött. Sluta använda inhalatorn när dosräknaren visar ”0” eftersom

kvarvarande mängd i inhalatorn kanske inte ger en full dos. Försök aldrig ändra siffrorna i dosräknaren eller ta av dosräknaren från avtryckaren. Dosräknaren kan inte återställas och är fäst på avtryckaren.

Rengöring

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan.

1. Ta av munstyckets skyddshuv.
2. Ta inte ut behållaren ur plasthöljet.
3. Torka av in- och utsidan på munstycket och plasthöljet med en torr duk eller pappersservett.
4. Sätt tillbaka munstyckets skyddshuv på rätt håll. Skyddshuven ska lätt kunna klickas på plats utan att trycka för hårt.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av astma bör normalt följa ett stegvis anpassat program och patientens terapisvar ska följas kliniskt och med lungfunktionsprov.

Salmeterol/flutikasonpropionat ska inte användas för behandling av akuta astmasymtom då en snabb- och kortverkande bronkvidgare krävs. Patienter ska uppmanas att alltid ha anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Patienter ska inte påbörja behandling med salmeterol/flutikasonpropionat under en exacerbation eller vid signifikant försämring eller akut förvärrad astma.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och försämrat sjukdomsförlopp kan förekomma under behandling med salmeterol/flutikasonpropionat. Patienter ska ombes att fortsätta behandling men att uppsöka läkare vid fortsatt okontrollerade eller försämrade astmasymtom efter att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat har inletts.

Ökat behov för användning av lindrande läkemedel (kortverkande bronkvidgare), eller minskad respons av lindrande läkemedel tyder på försämrad astmakontroll och patienter bör i dessa fall utvärderas av läkare.

Plötsligt och progressivt försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande och patienten bör genomgå omedelbar medicinsk utvärdering. En högre kortikosteroiddos bör övervägas. Patienten ska även undersökas av läkare när den aktuella dosen salmeterol/flutikasonpropionat inte har kunnat ge adekvat astmakontroll. Ytterligare kortikosteroidbehandling bör övervägas.

När astmasymtom är under kontroll kan man överväga att gradvis trappa ner dosen salmeterol/flutikasonpropionat. Regelbunden granskning av patienten är viktig när behandlingen trappas ner. Den lägsta effektiva dosen av salmeterol/flutikasonpropionat ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat ska inte avbrytas abrupt på grund av risken för försämring. Behandlingen ska titreras ner under övervakning av läkare.

Som med övriga inhalationsläkemedel innehållande kortikosteroider ska salmeterol/flutikasonpropionat ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos samt med svamp-, virus- eller andra infektioner i luftvägarna. Vid behov ska lämplig behandling genast inledas.

I sällsynta fall kan salmeterol/flutikasonpropionat orsaka hjärtarytmier t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystole och förmaksflimmer samt en svag övergående minskning av kaliumnivåer i serum vid höga terapeutiska doser. Salmeterol/flutikasonpropionat ska användas med försiktighet hos patienter med allvarlig hjärt-kärlsjukdom eller hjärtrytmstörningar samt hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller hos patienter med en predisposition för låga kaliumnivåer i serum.

Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om förhöjda blodglukosnivåer (se avsnitt 4.8) och detta bör övervägas vid förskrivning till patienter med diabetes mellitus.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas direkt. Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat ska då omedelbart avbrytas, patienten bedömas och alternativ terapi sätts in vid behov.

Försiktighet bör iakttas vid överföring av patienter till behandling med salmeterol/flutikasonpropionat, särskilt om försämrad binjurefunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling kan misstänkas.

De farmakologiska biverkningarna av β_2 -agonist behandling som tremor, palpationer och huvudvärk har rapporterats, men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Systemisk effekt kan förekomma vid behandling med alla inhalerade kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Sannolikheten att denna påverkan uppträder är mycket mindre än när kortikosteroider ges oralt. Eventuella systemiska effekter omfattar Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar inkluderande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrik population nedan för information om de systemiska effekterna av inhalerade kortikosteroider hos barn och ungdomar). Det är därför viktigt att patienten utvärderas regelbundet och att dosen inhalationssteroid minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv astmakontroll uppnås.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjuresuppression och akut binjurekris. Mycket sällsynta fall av binjuresuppression och akut binjurekris har också rapporterats vid flutikasonpropionatdoserna mellan 500 och 1000 mikrogram. Situationer som potentiellt kan utlösa akut binjurekris omfattar trauma, kirurgi, infektion eller snabb dosminskning. Symtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, buksmärter, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av orala kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Den systemiska absorptionen av salmeterol och flutikasonpropionat sker huvudsakligen via lungorna. Då användning av en andningsbehållare tillsammans med en inhalator kan öka mängden läkemedel som når lungorna bör det uppmärksammas att detta potentiellt kan öka risken för systemiska biverkningar.

Farmakokinetiska data från engångsdosering har visat att systemisk exponering av salmeterol och flutikasonpropionat kan ändras då olika andningsbehållare används.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Dessa patienter bör därför behandlas med försiktighet och binjurfunktionen bör övervakas regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akut behandling kan också vara i riskzonen. Möjligheten av kvarvarande nedsatt funktion bör alltid beaktas vid akuta och elektiva situationer som kan framkalla stress och lämplig kortikosteroidbehandling bör övervägas. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurfunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan ge en kraftig höjning av plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. Risken för systemiska biverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat (se avsnitt 4.5).

I en studie som pågick under tre år fann man en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (särskilt pneumoni och bronkit) hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som fick salmeterol och flutikasonpropionat som kombinationsbehandling i fast dos administrerat med Diskus jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). I en treårig KOL-studie, sågs den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling bland äldre patienter, patienter med ett lägre BMI (<25 kg/m²) och patienter med mycket svår sjukdom (FEV₁ <30 % av beräknat normalvärde). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni och andra nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på dessa infektioner och exacerbationer ofta sammanfaller. Om en patient med svår KOL haft pneumoni bör behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat bedömas på nytt. Säkerheten och effekten med salmeterol/flutikasonpropionat har inte fastställts hos patienter med KOL och därför är salmeterol/flutikasonpropionat inte indicerat för behandling av patienter med KOL.

Samtidig användning av systemiskt ketokonazol ökar signifikant systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till en ökad frekvens av systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska därför undvikas såvida inte nyttan överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandlingen (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Ungdomar <16 år som tar höga doser flutikasonpropionat (normalt ≥ 1 000 mikrogram/dag) kan vara särskilt utsatta för systemiska effekter. Systemisk påverkan kan förekomma, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Eventuella systemiska effekter omfattar Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression, akut binjurekris och hämmad tillväxt hos ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression. Man bör överväga om ungdomen ska hänvisas till en specialist inom pediatrik lungmedicin.

Det rekommenderas att längden på ungdomar som får långtidsbehandling med inhalationssteroider följs regelbundet.

Dosen inhalationssteroid ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv astmakontroll uppnås.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

β-adrenerga blockerare kan minska eller motverka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β-blockerare ska undvikas för patienter med astma såvida inte tvingande skäl föreligger.

Behandling med β_2 -agonister kan resultera i potentiellt allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan potentiëras vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

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

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås låga plasmakoncentrationer av flutikasonpropionat efter inhaled dos på grund av omfattande förstapassagemetabolism och hög systemisk clearance via cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med flutikasonpropionat är därför osannolika.

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner som fick flutikasonpropionat intranasalt, ökade ritonavir (en mycket potent cytokrom CYP3A4-hämmare) 100 mg b.i.d. plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger, vilket resulterade i markant minskade serumkortisolkoncentrationer. Information om denna interaktion saknas för inhaled flutikasonpropionat men en markant ökning i plasmanivåerna av flutikasonpropionat förväntas. Fall av Cushings syndrom och binjuresuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den ökade risken för systemiska biverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie med friska frivilliga ökade den något mindre potenta cytokrom CYP3A4-hämmaren ketokonazol exponeringen av flutikasonpropionat med 150 % efter en enstaka inhalation. Detta resulterade i en större minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare som t.ex. itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat, och måttliga CYP3A-hämmare som t.ex. erytromycin, förväntas också öka den systemiska exponeringen av flutikasonpropionat och risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg oralt en gång dagligen) och salmeterol (50 mikrogram inhaled två gånger dagligen) hos 15 friska försökspersoner i 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmaexponering av salmeterol (1,4-faldigt högre C_{max} och 15-faldigt större AUC). Detta kan leda till en ökad frekvens av andra systemiska effekter av salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med salmeterol eller ketoconazolbehandling var för sig (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtfrekvens, glukos- och kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol gav inte en förlängd halveringstid för salmeterol eller ökad ackumulering av salmeterol vid upprepad dosering.

Samtidig administrering med ketokonazol bör undvikas såvida inte nyttan överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandlingen. Troligen föreligger en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg oralt tre gånger dagligen) och salmeterol (50 mikrogram inhaled två gånger dagligen) hos 15 friska försökspersoner i 6 dagar resulterade i en liten men icke-

statistiskt signifikant ökning i exponering av salmeterol (1,4-faldigt högre $C_{\max}$ och 1.2-faldigt större AUC). Samtidig administrering med erytromycin var inte associerad med några allvarliga biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data från människa. Djurstudier har dock inte visat några effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertilitet.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet relaterad till salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -agonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Administrering av salmeterol/flutikasonpropionat till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade fördelen för modern är större än den eventuella risken för fostret.

Den lägsta effektiva dosen flutikasonpropionat som behövs för att ge adekvat astmakontroll ska användas vid behandling av gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

En risk för ammande nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med salmeterol/flutikasonpropionat med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Salmeterol/flutikasonpropionat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Zoreeda 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.

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($< 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenser har hämtats från data från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i mun och svalg Pneumoni	Vanliga Vanliga ^{1,3}

	Bronkit Candidainfektion i esofagus	Vanliga ^{1,3} Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Dyspné Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Bronkospasm Anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingoida drag, Binjuresuppression, Hämmad tillväxt hos barn och ungdomar Minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Ängest Sömnsvårigheter Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Darrningar	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt Glaukom Dimsyn (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga Sällsynta ⁴ Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris Hjärtarytmier (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystole)	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Irritation i halsen Heshet/dysfoni Sinusit Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga ^{2,3} Vanliga Vanliga Vanliga ^{1,3} Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1,3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper Traumatiska frakturer Artralgi Myalgi	Vanliga Vanliga ^{1,3} Vanliga Vanliga

1. Vanligen rapporterade med placebo
2. Mycket vanligen rapporterade med placebo
3. Rapporterade över 3 år i en KOL-studie
4. Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar vid behandling med β_2 -agonist, t.ex. tremor, palpitationer och huvudvärk, har rapporterats men tenderar att vara övergående och minskar med regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat ska avbrytas omedelbart, patienten utvärderas och vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg och i sällsynta fall i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter användning av läkemedlet. Symptomatisk candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande svampläkemedel under fortsatt behandling med salmeterol/flutikasonpropionat.

Pediatrisk population

Potentiella systemiska effekter inkluderar Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjuresuppression och hämmad tillväxt hos ungdomar (se avsnitt 4.4). Ungdomar kan också uppleva oro, sömnstörningar och beteendeförändringar, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns inga tillgängliga data från kliniska prövningar angående överdosering med salmeterol/flutikasonpropionat, men data från överdosering med respektive läkemedel anges nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökning av systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Föredragna antidoter är kardioselektiva β -blockerande preparat som skall användas med försiktighet hos patienter med bronkospasm i anamnesen. Om behandling med salmeterol/flutikasonpropionat måste avbrytas på grund av överdosering av β -agonistkomponenten i läkemedlet, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör kaliumhalterna i serum övervakas. Kaliumersättning bör övervägas.

Akut överdosering

Akut inhalering av flutikasonpropionat i doser som överstiger rekommenderade doser 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.

Kronisk överdosering med inhalerat flutikasonpropionat

Binjurereserver bör övervakas och behandling med en systemisk kortikosteroid kan vara nödvändigt. När binjurarnas kapacitet har stabiliserats ska behandlingen fortsätta med en rekommenderad dos inhalations kortikosteroid. Se avsnitt 4.4: risk för binjuresuppression.

Övervakning av binjurereserven kan vara nödvändigt. Vid både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat fortsätta i lämplig dos för symtomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exklusive antikolinergika.

ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Zoreeda innehåller salmeterol och flutikasonpropionat vilka har olika verkningsmekanismer.

Respektive verkningsmekanism för substanserna diskuteras nedan.

Salmeterol

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β_2 -adrenoreceptoragonist med en lång sidokedja som binder till exo-platsen på receptorn.

Salmeterol ger upphov till en mer långvarig bronkdilation, minst 12 timmar, jämfört med rekommenderad dos av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat given som en inhalation i rekommenderad dos har en glukokortikoidmedierad antiinflammatorisk effekt i lungorna, vilket resulterar i minskade symtom och astmaexacerbationer med färre biverkningar än vad som ses vid systemiskt administrerade kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet av salmeterol/flutikasonpropionat med behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmahantering. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills

****total kontroll** åstadkoms eller högsta dosen av studieläkemedlet uppnåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid och denna kontroll uppnåddes med en lägre dos kortikosteroid.

**Välkontrollerad* astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart inhalerad kortikosteroid. Behandlingstiden för 50 % av deltagarna att uppnå en första *välkontrollerad* vecka var 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I undergruppen med steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en *välkontrollerad* vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

Andel patienter som uppnådde *välkontrollerad (WC) och **totalt kontrollerad (TC) astma under 12 månader				
	Salmeterol/FP		FP	
Behandling före studien	WC	TC	WC	TC
Ingen inhalationssteroid (enbart kortverkande β -agonist)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lågdos inhalationssteroid (≤ 500 mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medelhög dos inhalationssteroid (≤ 500 -1 000 mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat över de tre behandlingsformerna	71 %	41 %	59 %	28 %

*Välkontrollerad astma: ≤ 2 dagar med symtompöäng > 1 (1 symtompöäng definieras som 'symtom under en kort period under dagen') kortverkande β -agonist används ≤ 2 dagar och ≤ 4 gånger/vecka, ≥ 80 % av beräknad topp för det expiratoriska flödet på morgonen, och inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad behandling.

**Totalt kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande β -agonist, ≥ 80 % av det maximala utandningsflödet (PEF-värdet) på morgonen inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad behandling.

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppsstudie med 318 patienter i åldern ≥ 18 år med ihållande astma utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av två inhalationer två gånger dagligen (dubbel dos) salmeterol/flutikasonpropionat i två veckor. Studien visade att en dubblering av inhalationerna för alla styrkor av salmeterol/flutikasonpropionat i upp till 14 dagar gav en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor: 1 patient [1 %] vs 0, palpitationer: 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], muskelkramper: 6 [3 %] vs 1 [< 1 %]) och en liknande frekvens av biverkningar relaterade till inhalede kortikosteroider (t.ex. oral candidainfektion: 6 [6 %] vs 16 [8 %], heshet: 2 [2 %] vs 4 [2 %]) jämfört med en dos två gånger dagligen. Den lilla ökningen av β_2 -agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubblering av dosen salmeterol/flutikasonpropionat övervägs till vuxna patienter som behöver ytterligare korttidsbehandling (upp till 14 dagar) med inhalede kortikosteroider.

Astma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-veckors amerikansk studie som utvärderade säkerheten för salmeterol jämfört med placebo som tillägg till vanlig behandling hos vuxna och ungdomar. Trots att det inte fanns några signifikanta skillnader i primär effektvariabel av kombinerat antal andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikant ökning av astma-relaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176

patienter som behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte designad för att bedöma effekterna av samtidig inhalation av kortikosteroider, och endast 47% av patienterna rapporterade att de använde inhalerade kortikosteroider vid baslinjen.

Säkerhet och effekt av salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid astma

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien) och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persistent astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhalerad kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

Totalt randomiserades och behandlades 11 679 deltagare i AUSTRI-studien och 6 208 deltagare i VESTRI-studien. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority i båda studierna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Sammansatt effektvariabel (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

^a Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

^b Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,675 förelåg non-inferiority.

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk observationell kohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med inhalerade kortikosteroider utan innehåll av flutikasonpropionat. Ingen placebojämförelse användes i studien.

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhalerade kortikosteroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) hade exponerats för flutikasonpropionat eller salmeterol-flutikasonpropionat och hos dessa konstaterades 42 allvarliga medfödda missbildningar. Justerad oddskvot för allvarliga medfödda missbildningar som diagnostiserades under år 1 var 1,1 (95 % KI: 0,5-2,3) för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhalerat flutikasonpropionat med måttlig astma och 1,2 (95 % KI: 0,7-2,0) för kvinnor med betydande till svår astma. Ingen skillnad i risken för allvarlig medfödd missbildning kunde identifieras efter exponering under första trimestern för enbart flutikasonpropionat jämfört med salmeterol-flutikasonpropionat. Den absoluta risken för allvarlig medfödd missbildning för samtliga svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0 och 2,9 per 100 flutikasonpropionat-exponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultaten från en studie av 15 840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i databasen General Practice Research (2,8 allvarliga medfödda missbildnings-händelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 och plasmanivåer utgör därför inte ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns 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 biotillgänglighet efter inhalation av en dos flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5 och 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker har en lägre grad av systemisk exponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och den är initialt snabb men sedan utdragen. Återstoden av den inhaleda dosen kan sväljas men bidrar minimalt till systemisk exponering på grund av låg vattenlöslighet och presystemisk metabolism, vilket resulterar i oral biotillgänglighet på mindre än 1 %. Systemisk exponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av hög 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 den systemiska cirkulationen. Detta sker främst genom metabolism till en inaktiv karboxylsyremetabolit via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andra oidentifierade metaboliter har även återfunnits i feces.

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen, främst som metaboliter. Den största 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 som är associerade med förstärkta farmakologiska aktiviteter. I reproduktionsstudier på djur har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). Dessa experimentella djurresultat förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier med salmeterol har visat embryofetal toxicitet endast vid höga exponeringsnivåer. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser associerade med kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

Den freonfria drivgasen norfluran har visats vara utan toxisk effekt vid mycket höga ångkoncentrationer, långt överskridande de som förväntas hos patienter, i ett flertal djurslag som exponerats dagligen i tvåårsperioder.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA 134a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Sätt tillbaka skyddshuven på munstycket med ett tryck tills ett knäpp hörs.

Behållaren innehåller en vätska under tryck. Får inte utsättas för temperaturer över 50 °C. Behållaren får inte punkteras.

Liksom med de flesta läkemedel i tryckbehållare kan den terapeutiska effekten av detta läkemedel minska när behållaren är kall.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumbehållare med en lämplig doseringsventil, en avtryckare av polypropen, en skyddshuv och en dosräknare i en förseglad påse innehållande torkmedel.

Varje behållare innehåller 120 puffar.

Förpackningsstorlekar:

- 1 behållare innehållande 120 puffar
- Sjukhusförpackningar: 2 (2x1), 3 (3x1) eller 10 (10x1) behållare innehållande 120 puffar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19,
2018 Antwerpen,
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zoreeda 25 mikrogram/125 mikrogram/dos: 52740
Zoreeda 25 mikrogram/250 mikrogram/dos: 52741

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-07-14
Datum för det förnyade godkännandet: 2021-01-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-02-24