SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Serevent Evohaler 25 microgram per dosis, aërosol, suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén afgemeten dosis (ter hoogte van het ventiel) bevat 25 microgram salmeterol (als xinafoaat). Dit stemt overeen met een afgeleverde dosis (uit de inhalator) van 21 microgram salmeterol (als xinafoaat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.
Witte tot gebroken witte suspensie verpakt in een aluminium spuitbus in een groene houder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma
Serevent Evohaler is geïndiceerd voor de regelmatige symptomatische add-on behandeling van omkeerbare luchtwegenobstructie bij astmapatiënten, waaronder patiënten met nachtelijke astma, die volgens de huidige behandelingsrichtlijnen onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden.
Serevent Evohaler is ook geïndiceerd voor de preventie van inspanningsastma.
Chronisch obstructief longlijden (COPD)
Serevent Evohaler is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met COPD.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:
Astma

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder:
Twee pufs van 25 microgram salmeterol tweemaal per dag.
Bij astmapatiënten met een ernstigere vorm van luchtwegenobstructie kunnen tot vier inhalaties van 25 microgram salmeterol tweemaal per dag nuttig zijn.

Kinderen van 4 jaar en ouder:
Twee pufs van 25 microgram salmeterol tweemaal per dag.

Kinderen jonger dan 4 jaar:
Serevent Evohaler wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

COPD

Volwassenen van 18 jaar and ouder:
Twee pufs van 25 microgram salmeterol tweemaal per dag.

Kinderen:
Dit is geen relevante indicatie voor gebruik van Serevent Evohaler bij kinderen.

Bijzondere patiëntengroepen:

De dosis moet niet worden aangepast bij bejaarde patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik van Serevent Evohaler bij patiënten met leverfunctiestoornissen.
Wijze van toediening:
Serevent Evohaler is uitsluitend bestemd voor gebruik via inhalatie.
Serevent Evohaler moet regelmatig gebruikt worden. De voordelen van de behandeling komen ten volle tot uiting na enkele dosissen van het geneesmiddel. Omdat zich met deze groep geneesmiddelen bijwerkingen kunnen voordoen in verband met overmatig gebruik, mag de dosering of toedieningsfrequentie enkel worden verhoogd na medisch advies.

Instructies voor gebruik:
Patiënten moeten nauwkeurige uitleg krijgen over goed gebruik van hun inhalator (zie bijsluiter).

1. Patiënten moeten het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door zacht te drukken op de zijkanten van het deksel.

2. Patiënten moeten de binnenkant en buitenkant van de inhaleertoestel, met inbegrip van het mondstuk, controleren op de aanwezigheid van loszittende voorwerpen.

3. Patiënten moeten de inhalator krachtig schudden om zich er van te vergewissen dat loszittende voorwerpen verwijderd zijn en dat de inhoud van het inhaleertoestel gelijk gemengd is. Voor het eerste gebruik of als de inhalator gedurende één week niet gebruikt werd, moeten de patiënten twee pufjes in de lucht vrijgeven om na te gaan of de inhalator werkt.

4. Patiënten moeten de inhalator tussen de vingers en duim rechtop houden, met de duim op de onderkant, onder het mondstuk.

5. Patiënten moeten zover mogelijk, doch zonder ongemakken, uitademen en dan het mondstuk in de mond plaatsen, tussen de tanden, en het met de lippen omsluiten. Patiënten moeten er op gewezen worden niet op het mondstuk te bijten.

6. Net na het begin van de inademing doorheen de mond, moeten de patiënten de bovenkant van de inhalator indrukken om salmeterol vrij te stellen, terwijl ze gelijkmatig en diep blijven ademen.

7. Terwijl ze de adem inhouden, moeten de patiënten de inhalator uit de mond nemen en hun vinger van de bovenkant van de inhalator halen. Ze moeten hun adem zo lang mogelijk inhouden, doch zonder dat dit ongemakkelijk wordt.

8. Indien patiënten nog een puf moeten nemen, moeten ze de inhalator rechtop houden en ongeveer een halve minuut wachten alvorens stappen 3 tot 7 te herhalen.

9. Na gebruik moeten de patiënten altijd het beschermkapje terug op het mondstuk plaatsen om het te beschermen tegen stof en pluisjes.

10. Patiënten moeten het beschermkapje terug op het mondstuk plaatsen door stevig te drukken tot het vastklikt.

Belangrijk:
Patiënten mogen de stappen 5, 6 en 7 niet overhaasten. Het is belangrijk dat ze beginnen met zo traag mogelijk in te ademen, net alvorens hun inhalator te bedienen.

Patiënten moeten de eerste keren voor de spiegel oefenen. Indien ze "mist" zien komen langs de bovenkant van hun inhalator of langs de mondhoeken, moeten ze opnieuw starten vanaf stap 2.

Serevent Evohaler moet gebruikt worden met een Volumatic inhalatiekamer bij patiënten die problemen hebben met het synchroniseren van het vrijstellen van een puf en het inademen. Dit is vaak het geval voor kinderen en bejaarden.

Reiniging:
De inhalator moet minstens eenmaal per week gereinigd worden:

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.
2. De binnen- en buitenkant van het mondstuk en het plastic omhulsel met een droge doek schoonvegen.
3. Het beschermkapje opnieuw op het mondstuk plaatsen.

Het metalen spuitbusje mag niet uit het plastic omhulsel verwijderd worden tijdens het schoonmaken van de inhalator.

Patiënten mogen het metalen spuitbusje niet in water dompelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor salmeterolxinafoaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma verloopt normaalgezien stapsgewijs.

Serevent Evohaler mag niet worden gebruikt (en is niet voldoende) als eerste behandeling van astma.

Serevent Evohaler is geen vervangmiddel voor orale of inhalatiecorticosteroïden bij astma. Het wordt gebruikt als aanvulling bij deze middelen. Astmatische patiënten moeten gewaarschuwd worden om de behandeling met steroïden niet te stoppen of te verminderen zonder medisch advies, zelfs al voelen ze zich beter met salmeterol.

Toegenomen gebruik van kortwerkende bronchodilatatoren omwille van astmasymptomen wijst op een verminderde astmacontrole. In dat geval moet de patiënt de raad krijgen om medisch advies te vragen.

Hoewel Serevent Evohaler als add-on therapie mag worden gestart wanneer de astmasymptomen onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, mogen patiënten niet met Serevent Evohaler starten tijdens een ernstige acute astma-exacerbatie of bij een significante verslechtering of acute verergering van de astma.

Tijdens behandeling met Serevent Evohaler kunnen ernstige astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. Men moet aan de patiënten vragen om de behandeling voort te zetten, maar een arts te raadplegen als de astmasymptomen na het starten van Serevent Evohaler nog niet onder controle zijn of verergeren.

Plots en progressief verminderde astmacontrole kan levensbedreigend zijn en de patiënt moet dringend medisch onderzocht worden. Een behandeling met hogere dosissen corticosteroïden moet overwogen worden. Onder deze omstandigheden is het dagelijks controleren van de piekstroom raadzaam. Als onderhoudsbehandeling van astma moet Serevent Evohaler gegeven worden in combinatie met inhalatiecorticosteroïden of orale corticosteroïden. Langwerkende bronchodilatatoren mogen niet de enige behandeling of hoofdbehandeling zijn van de onderhoudsbehandeling van astma (zie rubriek 4.1).

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, mag worden overwogen om de dosis Serevent Evohaler geleidelijk af te bouwen. Het is van belang dat de patiënten tijdens het afbouwen regelmatig worden gecontroleerd. De laagste doeltreffende dosis Serevent Evohaler moet worden gebruikt.

Paradoxale bronchospasme
Zoals met andere inhalatiemiddelen kan paradoxale bronchospasme optreden met een onmiddellijke toename van de piepende ademhaling en een daling van de expiratoire piekstroom na inhalatie van het geneesmiddel. Dit moet onmiddellijk behandeld worden met een snelwerkende inhalatiebronchodilatator. Serevent Evohaler moet onmiddellijk gestaakt worden, de patiënt moet onderzocht worden en indien nodig moet een andere behandeling ingesteld worden (zie rubriek 4.8).

Er zijn farmacologische bijwerkingen van een behandeling met bèta-$_2$-agonisten zoals tremor, subjectieve hartkloppingen en hoofdpijn gerapporteerd, maar die zijn van voorbijgaande aard en verminderen naarmate de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire effecten
Cardiovasculaire effecten zoals een stijging van de systolische bloeddruk en de hartfrequentie worden soms gezien met alle sympathicomimetica, vooral met hogere dan de therapeutische doseringen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Serevent Evohaler bij patiënten met een vooraf bestaande hart- en vaataandoening.

Thyreotoxicose
Serevent Evohaler moet met omzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose.

Bloedglucosespiegels
Verhoogde bloedglucosespiegels zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven aan patiënten met diabetes mellitus in hun medische voorgeschiedenis.
Hypokaliëmie
Behandeling met bèta$_2$-agonisten kan aanleiding geven tot een mogelijk ernstige hypokaliëmie. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij acuut, ernstig astma omdat dit effect kan versterkt worden door hypoxie en gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. In dergelijke omstandigheden moet de kaliëmie opgevolgd worden.

Respiratoire voorvallen
Gegevens van een grote klinische studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) suggereren dat Afro-Amerikaanse patiënten meer gevaar lopen op ernstige respiratoire voorvallen of aan respiratoire problemen gerelateerde sterfte wanneer ze salmeterol gebruiken in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1). Het is niet bekend of dit te wijten was aan een farmacogenetische factor of aan andere factoren. Daarom moet men aan patiënten van zwarte Afrikaanse of Afro-Caraïbische afkomst vragen om de behandeling voort te zetten, maar een arts te raadplegen als de astmasymptomen tijdens gebruik van Serevent Evohaler nog niet onder controle zijn of verergeren.

Ketoconazol
Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol zorgt voor een significante toename van de systemische blootstelling aan salmeterol. Dit kan leiden tot een toename van de incidentie van systemische effecten (bv. verlenging van het QTc-interval en palpitaties). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of met andere krachtige CYP3A4-remmers moet daarom vermeden worden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen van de behandeling met salmeterol (zie rubriek 4.5).

Inhalatietechniek
Patiënten moeten aanwijzingen krijgen over het correct gebruik van hun inhalator en hun techniek moet gecontroleerd worden om een optimale aflevering van het geneesmiddel in de longen te verzekeren.

Aangezien systemische absorptie hoofdzakelijk ter hoogte van de longen plaats vindt, kan gebruik van een inhalatiekamer plus doseeraërosol de afgifte van het geneesmiddel in de longen doen variëren. Er dient te worden opgemerkt dat dit eventueel kan leiden tot een toegenomen risico van systemische bijwerkingen en dat een dosisaanpassing dus noodzakelijk kan zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bètablokkers kunnen de werking van salmeterol afzwakken of tegenwerken.
Zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers worden best vermeden bij astmapatiënten, tenzij er dwingende redenen zijn voor hun gebruik.

Behandeling met bèta$_2$-agonisten kan aanleiding geven tot een mogelijk ernstige hypokaliëmie. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij acuut, ernstig astma omdat dit effect kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Krachtige CYP3A4-remmers
Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal per dag) en salmeterol (50 microgram inhalatie tweemaal per dag) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante toename van de systemische blootstelling aan salmeterol (1,4 maal C_{max} en 15 maal AUC). Dit kan leiden tot een toename van de incidentie van andere systemische effecten van de behandeling met salmeterol (bv. verlenging van het QTc-interval en palpitaties) in vergelijking met de behandeling met enkel salmeterol of ketoconazol (zie rubriek 4.4).

Er werden geen klinisch significante effecten gezien op de bloeddruk, de hartslag, het bloedglucosegehalte en het bloedkaliumgehalte. Gelijktijdige toediening met ketoconazol leidde niet tot een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol of tot een toename van de stapeling van salmeterol bij herhaalde toediening.

Gelijktijdige toediening van ketoconazol moet vermeden worden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen van de behandeling met salmeterol. Het risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, telithromycine, ritonavir) is waarschijnlijk vergelijkbaar.

Matige CYP3A4-remmers
Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 mg oraal driemaal per dag) en salmeterol (50 microgram inhalatie tweemaal per dag) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 6 dagen resulteerde in een kleine, maar niet statistisch significante toename van de blootstelling aan salmeterol (1,4-maal C_{max} en 1,2-maal AUC). Gelijktijdige toediening met erythromycine ging niet gepaard met ernstige bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat salmeterol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Dierproeven wijzen niet op schadelijke effecten betreffende toxiciteit bij de voortplanting, met uitzondering van bewijs van sommige negatieve effecten op de foetus bij het gebruik van zeer hoge dosissen (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel lijkt het aangewezen om het gebruik van Serevent Evohaler tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben aangetoond dat salmeterol in de moedermelk wordt aangetroffen. Een risico voor de zuigeling kan dus niet worden uitgesloten.

Een beslissing om borstvoeding te stoppen of om af te zien van borstvoeding moet genomen worden
rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling voor de moeder.

Studies van HFA-134a toonden geen effecten op de reproductiecapaciteit en lactatie van volwassen of twee opeenvolgende generaties ratten of op de foetale ontwikkeling van ratten of konijnen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen staan hieronder vermeld per MedDRA-systeem / orgaanklasse. Frequenties van bijwerkingen worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1.000 en <1/100), zelden (≥1/10.000 en <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000) met inbegrip van meldingen

van geïsoleerde gevallen. De bijwerkingen die vaak en soms voorkomen, zijn afkomstig van gegevens uit klinische studies. De incidentie in de placeboarm werd niet in overweging genomen. De zeer zeldzame bijwerkingen zijn afkomstig van spontane postmarketing gegevens.

De volgende frequenties werden berekend bij de standaarddosis van 50 microgram tweemaal per dag. Frequenties bij de hogere dosis van 100 microgram tweemaal per dag werden, waar relevant, ook in overweging genomen.

Systeem / orgaanklasse	**Bijwerking**	**Frequentie**
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende uitingen: Huiduitslag (jeuk en roodheid) Anafylactische reacties, waaronder oedeem en angioedeem, bronchospasme en anafylactische shock	 Soms Zeer zelden
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypokaliëmie Hyperglycemie	Zelden Zeer zelden
Psychische stoornissen	Nervositeit Slapeloosheid	Soms Zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn (zie rubriek 4.4) Tremor (zie rubriek 4.4) Duizeligheid	Vaak Vaak Zelden
Hartaandoeningen	Palpitaties (zie rubriek 4.4) Tachycardie Hartritmestoornissen (waaronder voorkamerfibrillatie, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen).	Vaak Soms Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Orofaryngeale prikkeling Paradoxale bronchospasme (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden Zeer zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen Artralgie	Vaak Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Niet-specifieke pijn in de borstkas	Zeer zelden

Farmacologische bijwerkingen van bèta$_2$-mimetica, zoals tremor, hoofdpijn en palpitaties, werden gemeld. Ze zijn meestal van voorbijgaande aard en nemen af bij regelmatige behandeling. Tremor en tachycardie komen vaker voor bij toediening van dosissen hoger dan 50 microgram tweemaal per dag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen
De tekenen en symptomen van een overdosering van salmeterol zijn de typische tekenen en symptomen van excessieve bèta$_2$-adrenerge stimulering zoals duizeligheid, stijging van de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Ook kan hypokaliëmie optreden en daarom moet het serumkalium worden gemonitord. Kaliumsupplementen moeten worden overwogen.

Behandeling
In geval van een overdosering moet de patiënt een ondersteunende behandeling krijgen met zo nodig een geschikte monitoring. De verdere behandeling is zoals klinisch geïndiceerd of zoals wordt aanbevolen door het nationale antigifcentrum als er een is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bèta$_2$-adrenoreceptoragonisten.

ATC Code: R03AC12.

Salmeterol is een selectieve, langwerkende (12 uren) bèta$_2$-adrenoreceptoragonist met een lange zijketen die bindt aan de exo-bindingsplaats van de receptor.

Deze farmacologische eigenschappen van salmeterol bieden een betere bescherming tegen door histamine uitgelokte bronchoconstrictie en geven een langer durende bronchodilatatie, die minstens 12 uren duurt, dan aanbevolen dosissen van conventionele kortwerkende bèta$_2$-agonisten. Bij de mens remt salmeterol de vroege en late reactiefase op inhalatieallergenen; deze laatste houdt meer dan 30 uren aan na één dosis, terwijl het bronchodilaterend effect niet meer merkbaar is. Eén enkele dosis salmeterol verbetert bronchiale hyperreactiviteit. Deze eigenschappen tonen aan dat salmeterol een bijkomende niet-bronchodilaterende werking heeft, maar de volledige klinische betekenis daarvan is nog niet duidelijk. Het mechanisme verschilt van het anti-inflammatoir effect van corticosteroïden, die niet mogen gestopt of afgebouwd worden bij gebruik van salmeterol.

Salmeterol werd bestudeerd bij de behandeling van aandoeningen in verband met COPD en bleek de symptomen, longfunctie en levenskwaliteit te verbeteren.

Klinische studies in astma:

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART was een 28 weken durende, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen in de VS die 13.176 patiënten randomiseerde om salmeterol (50 microgram tweemaal daags) te krijgen en 13.179 patiënten om placebo te krijgen als aanvulling van hun gebruikelijke astmabehandeling. Patiënten werden in de studie opgenomen als ze ≥12 jaar oud waren, astma hadden en op dat moment astmamedicatie (maar geen LABA) gebruikten. Gebruik van ICS bij aanvang werd opgetekend, maar was niet vereist in de studie. Het primaire eindpunt van SMART was de combinatie van het aantal aan respiratoire problemen gerelateerde sterfgevallen en het aantal levensbedreigende respiratoire voorvallen.

Voornaamste bevindingen van SMART: primair eindpunt

Patiëntengroep	Aantal voorvallen van primair eindpunt /aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheids-intervallen)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91 - 2,14)
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66 – 2,23)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruiken	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87 - 2,93)
Afro-Amerikaanse patiënten	**20/2.366**	**5/2.319**	**4,10 (1,54 – 10,90)**

(Het risico dat in vet gedrukt staat, is statistisch significant op het 95% niveau.)

Voornaamste bevindingen van SMART ten opzichte van gebruik van inhalatiecorticosteroïden bij aanvang: secundaire eindpunten

	Aantal voorvallen van de secundaire eindpunten /aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheids-intervallen)
	salmeterol	placebo	
Aan respiratoire problemen gerelateerde sterfte			
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69- 5,86)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruiken	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88- 5,94)
Combinatie van aan astma gerelateerde sterfte of levensbedreigend voorval			
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60- 2,58)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruiken	**21/7.049**	**9/7.041**	**2,39 (1,10- 5,22)**
Aan astma gerelateerde sterfte			
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30- 6,04)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruiken	9/7.049	0/7.041	*

(*=kon niet worden berekend omdat er geen voorvallen in de placebogroep waren. Het risico dat in vet gedrukt staat, is statistisch significant op het 95% niveau. De secundaire eindpunten in bovenstaande tabel bereikten statistische significantie in de totale populatie.) De secundaire eindpunten “combinatie van sterfte wegens alle oorzaken of levensbedreigend voorval”, “sterfte wegens alle oorzaken”, of “hospitalisatie wegens alle oorzaken” bereikten geen statistische significantie in de totale populatie.

Klinische studies in COPD:

TORCH studie

De TORCH-studie is een 3 jaar durende studie die bij COPD-patiënten het effect onderzocht op de mortaliteit door eender welke oorzaak van een behandeling met Seretide Diskus 50/500 microgram, toegediend 2-maal per dag, met salmeterol Diskus 50 microgram, toegediend 2-maal per dag, met fluticasonpropionaat (FP) Diskus 500 microgram, toegediend 2-maal per dag of met placebo. De COPD-patiënten met een aanvangs-ESW (pre-bronchodilatator) <60% van de normale, voorspelde waarde werden gerandomiseerd op een dubbelblinde behandeling. Tijdens de studie mochten de patiënten hun gebruikelijke COPD-behandeling gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticoïden, langwerkende bronchodilatatoren en langdurige, systemische corticoïden. Het overleven op 3 jaar werd gecontroleerd voor alle patiënten, ongeacht de proefbehandeling al dan niet werd opgegeven. Het primair eindpunt was reductie van de mortaliteit door eender welke oorzaak op 3 jaar met Seretide versus placebo.

	Placebo N = 1.524	**Salmeterol 50 N = 1.521**	**FP 500 N = 1.534**	**Seretide 50/500 N = 1.533**
Mortaliteit door eender welke oorzaak op 3 jaar				
Aantal sterftegevallen (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico uitgedrukt als HR vs placebo (BI) p-waarde	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06) 0,180	1,060 (0,89 ; 1,27) 0,525	0,825 (0,68 ;1,00) 0,052[1]
Relatief risico uitgedrukt als HR Seretide 50/500 vs bestanddelen (BI) p-waarde	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ;0,93) 0,007	N/A

1. Niet-significante p-waarde na aanpassing voor 2 tussentijdse analysen voor de vergelijking van het primair eindpunt, uitgaande van een log-ranktest in functie van de rookstatus

Er werd een tendens tot beter overleven waargenomen bij personen behandeld met Seretide in vergelijking met placebo over een periode van 3 jaar; deze bereikt echter niet het statistisch significantieniveau van p≤0,05.
Het percentage patiënten dat tijdens de periode van 3 jaar overleed door oorzaken in verband met COPD bedroeg 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor Seretide.

Het gemiddeld aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar was significant lager met Seretide, in vergelijking met salmeterol, fluticasonpropionaat en placebo (gemiddeld 0,85 voor Seretide, in vergelijking met 0,97 voor salmeterol, 0,93 voor fluticasonpropionaat en 1,13 voor placebo). Dit vertaalde zich in een daling van het percentage matige tot ernstige exacerbaties met 25% met Seretide (95% BI: 19% à 31%, p<0,001) ten opzichte van placebo, met 12% ten opzichte van salmeterol (95% BI: 5% à 19%, p=0,002) en met 9% ten opzichte van fluticasonpropionaat (95% BI: 1% à 16%, p=0,024). Salmeterol en fluticasonpropionaat verminderden significant het percentage exacerbaties ten opzichte van placebo, met respectievelijk 15% (95% BI: 7% à 22%, p<0,001) en 18% (95 % BI: 11% à 24%, p<0,001).

De gezondheidsgebonden levenskwaliteit, gemeten aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), werd verbeterd door alle actieve behandelingen ten opzichte van placebo. De gemiddelde verbetering op 3 jaar bedroeg -3,1 eenheden voor Seretide ten opzichte van placebo (95% BI: -4,1 à -2,1; p<0,001) -2,2 eenheden ten opzichte van salmeterol (p<0,001) en -1,2 eenheden ten opzichte van FP (p=0,017). Een afname met 4 eenheden wordt klinisch significant beschouwd.

Men schat dat de kans op 3 jaar op een pneumonie als bijwerking 12,3% bedraagt voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor fluticasonpropionaat en 19,6% voor Seretide (relatief risico uitgedrukt als Hazard Ratio (HR) voor Seretide versus placebo: 1,64 ; 95% BI: 1,33 à 2,01; p<0,001). Er was geen toegenomen sterfte in verband met pneumonie. Van de sterftegevallen tijdens behandeling die toegeschreven werden aan voornamelijk de pneumonie, waren er 7 met placebo, 9 met salmeterol, 13 met fluticasonpropionaat en 8 met Seretide. Er was geen significant verschil inzake botfracturen (5,1% voor placebo ; 5,1% voor salmeterol; 5,4% voor fluticasonpropionaat en 6,3% voor Seretide ; relatief risico uitgedrukt als Hazard Ratio (HR) voor Seretide versus placebo: 1,22 ; 95% BI: 0,87 à 1,72 ; p = 0,248).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Salmeterol werkt lokaal in de long. Daarom geven plasmaspiegels geen aanwijzing van de therapeutische effecten. Daarnaast zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van salmeterol omdat het technisch moeilijk is om het actief bestanddeel in plasma aan te tonen omwille van de lage plasmaconcentraties bij therapeutische dosissen (ongeveer 200 picogram/ml of minder) na inhalatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige bevindingen in experimenteel onderzoek bij dieren die relevant zijn voor klinisch gebruik, waren de effecten in verband met overmatige farmacologische activiteit.

Bij studies op gebied van reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit met salmeterolxinafoaat waren er geen effecten bij ratten. Bij konijnen trad de typische embryofoetale toxiciteit van bèta$_2$-agonisten op (gespleten verhemelte, premature opening van de oogleden, sternebrale fusie en verminderde verbeningsnelheid van de frontale schedelbeenderen) bij hoge blootstellingspiegels (ongeveer 20 keer de maximaal aanbevolen dagdosis voor de mens op basis van vergelijking van de AUCs).

Salmeterolxinafoaat bleef negatief in een reeks van standaard genotoxiciteitstudies.

Het niet CFK-drijfgas, norfluraan, bleek geen toxische effecten te hebben bij zeer hoge gasconcentraties, veel hoger dan deze waaraan patiënten kunnen worden blootgesteld, bij een brede waaier van diersoorten die dagelijks werden blootgesteld voor perioden gaande tot twee jaren. Er waren ook geen effecten op de reproductiecapaciteit of embryofoetale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan (HFA 134a), een hydrofluoroalkaan (chloorfluorkoolstof-vrij) drijfgas.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Plaats het kapje opnieuw op het mondstuk en klik het vast.

Niet bewaren boven 30 °C.

Spuitbus onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C. Niet doorboren, openen of verbranden, ook niet als de spuitbus leeg lijkt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De suspensie zit in een inwendig gelakte, 8ml spuitbus, gemaakt uit een aluminiumlegering en afgesloten door een meetventiel. Het metalen spuitbusje past in een plastic houder, voorzien van een verstuivend mondstuk en passend beschermkapje. Een spuitbus bevat 120 dosissen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

BE289177

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/12/2006
Datum van laatste verlenging: 06/07/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025