**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seretide Diskus 50 microgram/100 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Seretide Diskus 50 microgram/250 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Seretide Diskus 50 microgram/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke inhalatie komt overeen met een toegediende dosis (dosis ex-inhalator) van 47 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 92, 231 of 460 microgram fluticasonpropionaat. Dat komt overeen met een afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 100, 250 of 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect:

Iedere afgegeven dosis bevat tot maximaal 12,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Hulpmiddel van gietplastic dat een foliestrip met 28 of 60 regelmatig verdeelde blisterverpakkingen bevat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

***Astma***

Seretide is bestemd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende $\beta_2$-agonist en inhalatiecorticosteroïd) geschikt wordt bevonden:

- patiënten die onvoldoende onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een kortwerkende $\beta_2$-agonist, die 'indien nodig' wordt gebruikt, via inhalatie,

of

- patiënten die reeds onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende $\beta_2$-agonist via inhalatie.

N.B: Seretide Diskus 50 microgram/100 microgram is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma.

***Chronisch obstructief longlijden (COPD)***

Seretide is aangewezen voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met een $FEV_1$ < 60% van de voorspelde normale waarde (pre-bronchodilatator) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties die, ondanks een regelmatig gebruik van een bronchodilatator, significante symptomen hebben.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Dosering*
Wijze van toediening: inhalatie.
Patiënten dienen erop te worden gewezen dat Seretide Diskus dagelijks moet worden gebruikt, ook in klachtenvrije perioden, voor een optimale werking.

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden door een arts, opdat de dosering van Seretide optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt.

Patiënten dienen de sterkte van Seretide te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat aangepast aan de ernst van hun aandoening. In het geval dat een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de juiste doseringen van de $\beta_2$-agonist en/of het corticosteroïd te worden voorgeschreven.

De aanbevolen dosering is als volgt:

*Astma*

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

Tweemaal per dag één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat,
of
Tweemaal per dag één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat,
of
Tweemaal per dag één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat.

**De dosering dient getitreerd te worden tot de laagst mogelijke effectieve dosering is bereikt. Wanneer de symptomen onder controle gehouden worden met tweemaal per dag de laagst beschikbare sterkte van de combinatie, kan als volgende stap in de behandeling een test met alleen het inhalatiecorticosteroïd overwogen worden.**
Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkende $\beta_2$-agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Seretide eenmaal per dag, wanneer dit volgens de voorschrijver adequate controle van de aandoening zal geven. Bij een eenmaal daagse dosering is het aanbevolen deze dosis 's avonds toe te dienen in geval van nachtelijke symptomen en 's morgens als de patiënt vooral overdag symptomen vertoont.
Een korte proefperiode met Seretide kan overwogen worden als start-onderhoudsbehandeling bij volwassenen en adolescenten met matig persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse symptomen, dagelijks gebruik van "noodmedicatie" en matige tot ernstige belemmering van de luchtstroom), voor wie snelle controle van astma essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen startdosis tweemaal per dag één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat. Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet overwogen worden of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar alleen een inhalatiecorticosteroïd. Het is belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt opgevolgd naarmate de behandeling wordt afgebouwd.

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met fluticasonpropionaat via inhalatie bij gebruik als start-onderhoudsbehandeling wanneer een of twee criteria voor ernst afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. Seretide is niet bedoeld als start-onderhoudsbehandeling bij milde astma. Seretide 50 microgram/100 microgram is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma; het wordt aanbevolen bij patiënten met ernstige astma eerst de geschikte dosering van het inhalatiecorticosteroïd vast te stellen voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

*Pediatrische patiënten*

*Kinderen vanaf 4 jaar:*

Tweemaal per dag één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat.

De maximum toegestane dosering van fluticasonpropionaat geleverd door Seretide Diskus bij kinderen is tweemaal per dag 100 microgram.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Seretide bij kinderen jonger dan 4 jaar.

***COPD***

Volwassenen:

Tweemaal per dag één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat.

*Speciale patiëntengroepen:*

Het is niet nodig de dosering bij oudere patiënten of bij patiënten met een nierfunctiestoornis aan te passen. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Seretide bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Gebruik van de Diskus:

Door het hendeltje naar achteren te duwen is de Diskus klaar voor gebruik. Het mondstuk dient in de mond geplaatst te worden en omsloten te worden met de lippen. De dosering kan nu geïnhaleerd worden waarna de diskus kan gesloten worden.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Seretide Diskus is niet bestemd voor de behandeling van acute symptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijder nodig is. Het wordt de patiënten aangeraden deze inhalator voor een acute astma-aanval altijd binnen handbereik te hebben.

Patiënten mogen niet met Seretide opgestart worden tijdens een exacerbatie of bij een significante verslechtering of acute achteruitgang van hun astma.
Tijdens behandeling met Seretide kunnen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan astma en exacerbaties optreden. Patiënten moeten worden verzocht de behandeling voort te zetten en om medisch advies in te winnen indien de astmasymptomen niet onder controle blijven of verergeren na opstarten van Seretide.

Toenemende behoefte aan het gebruik van noodmedicatie (kortwerkende bronchusverwijders), of minder reactie op de noodmedicatie duidt op een verslechtering van de controle. De patiënt dient in dat geval opnieuw geëvalueerd te worden door een arts.

Bij een plotselinge of toenemende verslechtering van de controle van de astma kan een levensbedreigende situatie ontstaan en de patiënt dient direct te worden gezien door een arts. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroïden in overweging worden genomen.
Van zodra de astmasymptomen onder controle zijn, moet overwogen worden om de dosis Seretide geleidelijk af te bouwen. Het is belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt opgevolgd naarmate de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis Seretide moet gebruikt worden (zie rubriek 4.2).
Bij patiënten met COPD die exacerbaties ervaren, is een behandeling met systemische corticosteroïden het meest aangewezen. Daarom moeten patiënten aangemaand worden om medische hulp te zoeken als hun symptomen verslechteren met Seretide.

De behandeling met Seretide mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, vanwege het risico op exacerbaties. De dosering moet omlaag getitreerd worden onder toezicht van een arts. Voor patiënten met COPD kan het onderbreken van de behandeling eveneens gepaard gaan met een symptomatische destabilisatie en moet dit onder het toezicht van een arts gebeuren.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiecorticosteroïden is voorzichtigheid geboden bij behandeling met Seretide van patiënten met actieve of latente longtuberculose en schimmel-, virus- of andere infecties van de luchtwegen. Indien geïndiceerd moet meteen een geschikte behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten

In zeldzame gevallen kan Seretide bij hoge therapeutische doses hartaritmie veroorzaken zoals bijv. supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriale fibrillatie, en een tijdelijke milde daling van de serumspiegels van kalium. Seretide moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes, thyreotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten met een predispositie voor lage serumspiegels van kalium.

Hyperglykemie

Zeer zelden is toename in bloedglucosespiegels beschreven (zie rubriek 4.8) en dit moet in overweging worden genomen wanneer het wordt voorgeschreven aan patiënten met een diabetes mellitus voorgeschiedenis.

Paradoxaal bronchospasme

Net zoals bij andere inhalatietherapieën moet men rekening houden met de mogelijkheid van paradoxale bronchospasmen, wat gepaard gaat met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchodilatator en moeten onmiddellijk worden behandeld. Seretide Diskus dient onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere therapie worden begonnen.

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met een $\beta_2$-agonist zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn zijn gemeld, maar zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een regelmatige behandeling.

Hulpstoffen

Seretide bevat per dosis tot maximaal 12,5 milligram lactose monohydraat. Deze hoeveelheid geeft normaal geen problemen bij patiënten met overgevoeligheid voor lactose. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkproteïnen, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Systemische effecten van corticosteroïden

Systemische effecten kunnen bij ieder inhalatiecorticosteroïd voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend geringer dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom en, in meer zeldzame gevallen, een aantal psychologische of gedragsstoornissen zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie subrubriek 'Pediatrische patiënten' hieronder voor informatie over de systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen en adolescenten). **Het is om deze reden belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en de**

**dosering van het inhalatiecorticosteroïd wordt verminderd tot de laagst mogelijke effectieve onderhoudsdosering waarbij de controle gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met een hoge dosering van inhalatiecorticosteroïden kan resulteren in bijnierschorssuppressie en een acute bijnieraanval. Zeer zelden is bijnierschorssuppressie en acute bijnieraanval beschreven bij doses van fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1000 microgram. Situaties, die mogelijk een acute bijnieraanval veroorzaken, zijn o.a. trauma, operatie, infectie en elke snelle reductie in dosering. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen omvatten: anorexia, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of operatief ingrijpen dient te worden overwogen of een toediening van een aanvullend systemisch werkend corticosteroïd nodig is.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat via inhalatie zou de behoefte aan orale corticosteroïden minimaal moeten zijn, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroïden zijn behandeld, kan de bijnierschorsfunctie gedurende langere tijd
onderdrukt zijn. Daarom vereist de behandeling van deze patiënten extra voorzorgen en moet de werking van de bijnierschors regelmatig gecontroleerd worden. Dit geldt ook voor patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen van corticosteroïden toegediend kregen. Er dient altijd rekening te worden gehouden met het risico op residuale onderdrukking van de bijnierschorsfunctie in noodsituaties en perioden van stress, waarbij een passende behandeling met corticosteroïden overwogen dient te worden.
Het kan nodig zijn om de mate van onderdrukking van de bijnierschorsfunctie door een specialist te laten beoordelen alvorens een electieve ingreep wordt ondergaan.

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma sterk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden voorkomen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd bijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere sterke CYP3A remmers (zie rubriek 4.5).

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen inhalatiecorticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven voor de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

Interacties met krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van systemische ketoconazol verhoogt significant de systemische blootstelling aan salmeterol. Dit kan aanleiding geven tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijv. verlenging van het QTc-interval en palpitaties). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers moet daarom vermeden worden tenzij de voordelen belangrijker zijn dan het eventueel hoger risico op systemische bijwerkingen van behandeling met salmeterol (zie rubriek 4.5).

*Visusstoornis*

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

*Pediatrische patiënten*

Vooral bij kinderen en adolescenten < 16 jaar die een hoge dosering fluticasonpropionaat gebruiken (gewoonlijk ≥ 1000 microgram/dag) kan dit gewoonlijk risicovol zijn. Er kunnen systemische effecten optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge dosissen. Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, acute adrenale crisis en groeiachterstand bij kinderen en adolescenten en, in meer zeldzame gevallen, een aantal psychologische of gedragsstoornissen zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er moet overwogen worden om het kind of de adolescent te verwijzen naar een pediatrische longspecialist.

Het wordt aanbevolen om de groei van kinderen die een langdurige behandeling met een inhalatiecorticosteroïd krijgen, regelmatig te volgen. **De dosering inhalatiecorticosteroïden moet verlaagd worden tot de laagst mogelijke dosering waarmee de astma effectief onder controle is.**

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of tegengaan. Zowel niet-selectieve als selectieve ß-blokkers dienen vermeden te worden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met $\beta_2$-agonisten kan mogelijk ernstige hypokaliëmie veroorzaken. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij ernstig acuut astma omdat dit effect versterkt kan worden door een gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

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

**Fluticasonpropionaat**

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na inhalatie, vanwege het omvangrijke first-pass metabolisme en de hoge systemische klaring door cytochroom CYP3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddeleninteracties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde ritonavir (een zeer krachtige cytochroom CYP3A4-remmer) 100 mg tweemaal per dag de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat met een veelvoud van honderd, resulterend in opvallend gereduceerde cortisol serumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaat plasmaspiegels wordt verwacht. Gevallen van het syndroom van Cushing en adrenerge suppressie zijn beschreven. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische glucocorticoïdbijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere reductie van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen.
Bij gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers (zoals itraconazol en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) en matige CYP3A-remmers (zoals erythromycine) wordt ook een verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaatblootstelling en het risico op systemische bijwerkingen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

**Salmeterol**

*Krachtige CYP3A4-remmers*
Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal per dag) en salmeterol (50 microgram tweemaal per dag geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zeven dagen resulteerde in een significante toename in plasma-salmeterolblootstelling (1,4-voudige Cmax en 15-voudige AUC). Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van andere systemische effecten van salmeterolbehandeling (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met salmeterol- of ketoconazolbehandeling alleen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten op de bloeddruk, hartfrequentie, bloedglucose- en bloedkaliumgehaltes werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening van ketoconazol gaf geen verlenging van de halfwaardetijd van salmeterol en geen verhoging van de accumulatie van salmeterol in geval van herhaalde toediening.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol dient vermeden te worden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen van de salmeterolbehandeling. Er is waarschijnlijk een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, telithromycine, ritonavir).

*Matige CYP3A4-remmers*
Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 milligram oraal driemaal per dag) en salmeterol (50 microgram tweemaal per dag geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen, resulteerde in een kleine maar niet-significante toename in salmeterolblootstelling (1,4-voudige Cmax en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erythromycine is niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

*Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens over de effecten op de menselijke vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen effect van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid gebleken.

*Zwangerschap*

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat Seretide niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit na toediening van $\beta_2$- adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroïden gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Seretide door zwangere vrouwen moet alleen worden overwogen als het verwachte nut voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosering van fluticasonpropionaat die nodig is voor een adequate astmacontrole dient te worden toegepast bij de behandeling van zwangere vrouwen.

*Borstvoeding*

Het is niet bekend of salmeterol en fluticasonpropionaat/metabolieten in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden.

Uit onderzoeken is gebleken dat salmeterol en fluticasonpropionaat en hun metabolieten in de melk van zogende ratten, worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Seretide moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

Seretide Diskus heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Aangezien Seretide salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen dezelfde type en ernst van bijwerkingen worden verwacht die behoren bij elk van deze twee componenten. Het vóórkomen van extra bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee componenten is niet gerapporteerd.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met salmeterol/fluticasonpropionaat zijn hieronder beschreven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties zijn verkregen uit data van klinische studies. Het placebo-effect is hierin niet meegenomen.

| **Systeem/orgaanklasse** | **Bijwerking** | **Frequentie** |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Candidiasis van mond en keel | Vaak |
| | Pneumonie (bij COPD-patiënten) | Vaak[1,3,5] |
| | Bronchitis | Vaak[1,3] |
| | Candidiasis van de slokdarm | Zelden |

| | | |
|---|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Overgevoeligheidreacties met de volgende verschijnselen:<br>Overgevoeligheidsreacties van de huid<br>Angio-oedeem (gewoonlijk van het gelaat en orofaryngeaal oedeem)<br>Respiratoire symptomen (dyspnoe)<br>Respiratoire symptomen (bronchospasmen)<br>Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock. | <br>Soms<br>Zelden<br>Soms<br>Zelden<br>Zelden |
| Endocriene aandoeningen | Syndroom van Cushing, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid. | Zelden[4] |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypokaliëmie<br>Hyperglykemie | Vaak[3]<br>Soms[4] |
| Psychische stoornissen | Angst<br>Slaapstoornissen<br>Gedragsveranderingen, inclusief psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)<br>Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen) | Soms<br>Soms<br>Zelden<br>Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn<br>Tremor | Zeer vaak[1]<br>Soms |
| Oogaandoeningen | Cataract<br>Glaucoom<br>Wazig zien | Soms<br>Zelden[4]<br>Niet bekend[4] |
| Hartaandoeningen | Palpitaties<br>Tachycardie<br>Hartritmestoornissen (zoals supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)<br>Atriumfibrilleren<br>Angina pectoris | Soms<br>Soms<br>Zelden<br>Soms<br>Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen | Nasofaryngitis<br>Keelirritatie<br>Heesheid/dysfonie<br>Sinusitis<br>Paradoxaal bronchospasme | Zeer vaak[2,3]<br>Vaak<br>Vaak<br>Vaak[1,3]<br>Zelden[4] |
| Huid-en onderhuidaandoeningen | Contusie | Vaak[1,3] |

| | | |
|---|---|---|
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Spierkrampen | Vaak |
| | Traumatische fracturen | Vaak[1,3] |
| | Arthralgie | Vaak |
| | Myalgie | Vaak |

1. Vaak gerapporteerd in de placebogroep
2. Zeer vaak gerapporteerd in de placebogroep
3. Gerapporteerd in een COPD studie over een periode van 3 jaar
4. Zie rubriek 4.4
5. Zie rubriek 5.1

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van $\beta_2$-agonistbehandeling zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn, zijn beschreven, maar neigen voorbijgaand te zijn en te reduceren bij regelmatige behandeling.

Net zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, die gepaard gaan met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchodilatator en moeten onmiddellijk worden behandeld. Seretide Diskus dient onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere therapie worden begonnen.

Door de fluticasonpropionaat kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en de keel en, zelden, van de slokdarm optreden. De heesheid en de candidiasis van de mond en de keel kunnen worden verlicht, door de mond te spoelen met water en/of de tanden na gebruik van het product te poetsen. Een symptomatische candidiasis van de mond en de keel kan worden behandeld met topische antifungusmiddelen, terwijl de behandeling met Seretide Diskus wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten
Mogelijke systemische effecten omvatten het syndroom van Cushing, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, en groeivertraging bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid, ervaren.

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
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering van Seretide in het klinisch onderzoek gerapporteerd. Beschikbare gegevens over overdoseringen met één van de componenten worden hieronder beschreven:

De tekenen en symptomen van overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, stijging van de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Indien de behandeling met Seretide dient te worden onderbroken door een overdosering van de β agonist component, dan dient een adequate alternatieve corticosteroïdtherapie te worden overwogen. Bovendien, kan hypokaliëmie voorkomen en daarom moet de kaliumspiegel in het serum gecontroleerd worden. Kaliumsuppletie moet worden overwogen.

**Acute overdosering:** acute inhalatie van doses fluticasonpropionaat ver boven de therapeutische dosis kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierschorsfunctie. Er hoeft geen directe actie te worden ondernomen, aangezien de bijnierschorsfunctie binnen enkele dagen herstelt. Dit verloop kan door het meten van de plasmacortisolspiegel worden gecontroleerd.

**Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat:** de bijnierreserve moet worden gecontroleerd en een behandeling met een systemisch corticosteroïd kan nodig zijn. Na stabilisatie, moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroïd in de aanbevolen dosering. Zie rubriek 4.4: risico op onderdrukking van de bijnieren.

Zowel in het geval van een acute als van een chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet de behandeling met Seretide toch worden voortgezet in een geschikte dosering die de symptomen onder controle houdt.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica.

ATC-code: R03AK06

*Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten*

Seretide bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een verschillend werkingsmechanisme hebben. De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven.

*Salmeterol:*

Salmeterol is een selectief langwerkend (12 uur) $\beta_2$-sympathicomimeticum, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langdurige bronchodilatatie van minstens 12 uur, hetgeen langer is dan de conventionele kortwerkende $\beta_2$-sympathicomimetica.

*Fluticasonpropionaat:*

Fluticasonpropionaat, dat per inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend, heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroïde werking in de longen. Dit resulteert in een reductie van symptomen en exacerbaties van het astma, met minder bijwerkingen dan bij systemische toediening van glucocorticosteroïden.

*Klinische werkzaamheid en veiligheid*

*Klinische studies met Seretide bij astma:*

In een 12 maanden durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3416 volwassenen en adolescenten met persisterende astma, werden de veiligheid en effectiviteit van Seretide versus inhalatiecorticosteroïd alleen (fluticasonpropionaat) vergeleken. Dit om te bepalen of de doelstellingen van astma management haalbaar waren. Behandeling werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat ***Totale controle* of de hoogste dosering van het bestudeerde geneesmiddel werd bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmacontrole bereikten met Seretide dan patiënten behandeld met ICS alleen en deze controle werd bereikt bij een lagere corticosteroïd dosering.

**Goede astmacontrole* werd sneller bereikt met Seretide dan met alleen ICS. De behandelingstijd voor 50% van de patiënten om de eerste individuele week met goede controle te bereiken was 16 dagen voor Seretide vergeleken met 37 dagen voor de ICS groep. In de subgroep van steroid-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele week met goede controle 16 dagen in de Seretide behandeling vergeleken met 23 dagen volgend op de behandeling met ICS.

De samenvatting van de studieresultaten toonde aan:

| **Percentage patiënten dat *goede controle (GC) en **totale controle (TC) van het astma bereikte gedurende 12 maanden** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Pre-studie behandeling** | **salmeterol/ FP[4]** | | **FP[4]** | |
| | **GC** | **TC** | **GC** | **TC** |
| **Geen ICS[1]** (alleen SABA[2]) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| **Lage ICS-dosering** (≤ 500 microgram BDP[3] of equivalent/dag) | 75% | 44% | 60% | 28% |
| **Matige ICS-dosering** (> 500 tot 1000 microgram BDP[3] of equivalent/dag) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| **Gecombineerde resultaten over de 3 behandelingsniveaus** | 71% | 41% | 59% | 28% |

[1] ICS: inhalatiecorticosteroïden
[2] SABA: kortwerkende $\beta_2$-agonisten
[3] BDP: beclomethasone dipropionaat

4 FP: fluticasonpropionaat
*GC: Goede astmacontrole; 2 dagen of minder met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore van 1 wordt gedefinieerd als 'symptomen gedurende één korte periode overdag'), gebruik van SABA gedurende maximum 2 dagen en maximum 4-maal per week, een expiratoire piekstroom 's morgens van 80% van de voorspelde waarde of hoger, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die noopten tot een verandering van de behandeling.
**TC: Totale astmacontrole; geen symptomen, geen gebruik van SABA, een expiratoire piekstroom 's morgens van 80% van de voorspelde waarde of hoger, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die noopten tot een verandering van de behandeling.

De resultaten van deze studie suggereren dat men Seretide 50/100 microgram tweemaal per dag in overweging kan nemen als start-onderhoudsbehandeling bij patiënten met matige, persisterende astma, waarvoor een snelle controle van astma essentieel is (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallelle groepen bij 318 patiënten van ≥18 jaar oud met aanhoudende astma werd gedurende twee weken de veiligheid en verdraagbaarheid na toediening van twee inhalaties Seretide tweemaal per dag (dubbele dosis) geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat het verdubbelen van het aantal inhalaties van elke sterkte Seretide voor een periode tot maximaal14 dagen in vergelijking met 1 inhalatie tweemaal per dag, resulteerde in een lichte stijging van de aan β-agonisten gerelateerde bijwerkingen (tremor: 1 patiënt [1%] vs. 0; palpitaties: 6 [3%] vs. 1 [<1%]; spierkrampen: 6[3%] vs. 1 [<1%]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroïden (bijv. orale candidiasis: 6 [6%] vs. 16 [8%]; heesheid: 2 [2%] vs. 4 [2%]). Indien verdubbeling van de dosering Seretide door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende korte termijn (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroïdentherapie vereisen, moet een lichte toename in β-agonist gerelateerde bijwerkingen in overweging genomen worden.

*Klinische studies met Seretide in COPD:*

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op totale mortaliteit van een behandeling met tweemaal daags Seretide Diskus 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol Diskus 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus of placebo vast te stellen. COPD-patiënten met een aanvangs-FEV (pre-bronchodilatator) <60% van de normale voorspelde waarde werden gerandomiseerd voor dubbel-geblindeerde behandeling. Tijdens de studie mochten de patiënten hun gebruikelijke COPD-behandeling gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticoïden, langwerkende bronchodilatatoren en langdurige, systemische corticoïden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten, ongeacht het stoppen van de proefmedicatie. Het primair eindpunt was reductie van de mortaliteit door eender welke oorzaak op 3 jaar voor 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 Hazard Ratio vs placebo (BI) p-waarde | n.v.t. | 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 Hazard Ratio Seretide 50/500 vs bestanddelen (BI) p-waarde | n.v.t. | 0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64 ; 0,93) 0,007 | n.v.t. |

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 was een tendens tot verbeterde overleving bij personen behandeld met Seretide in vergelijking met placebo over een periode van 3 jaar; deze bereikte echter niet het statistisch significantieniveau van p≤0,05.

Het percentage patiënten dat tijdens de periode van 3 jaar overleed door COPD-gerelateerde oorzaken was 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 verlaagd met Seretide, in vergelijking met salmeterol, fluticasonpropionaat en placebo (gemiddelde incidentie in de Seretide-groep 0,85, in vergelijking met 0,97 in de salmeterol-groep, 0,93 in de fluticasonpropionaat-groep en 1,13 in de placebo-groep). Dit vertaald zich in een daling in incidentie van matige tot ernstige exacerbaties met 25% (95% BI: 19% tot 31%, p<0,001) in vergelijking met placebo, 12% in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5% tot 19%, p=0,002) en 9% in vergelijking met fluticasonpropionaat (95% BI: 1% tot 16%, p=0,024). Salmeterol en fluticasonpropionaat verminderden significant de exacerbatie-incidentie in vergelijking met placebo, met respectievelijk 15% (95% BI: 7% tot 22%, p<0,001) en 18% (95% BI: 11% tot 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 in vergelijking met placebo. De gemiddelde verbetering op 3 jaar bedroeg -3,1 eenheden voor Seretide in vergelijking met placebo (95% BI: -4,1 tot -2,1; p<0,001) -2,2 eenheden in vergelijking met salmeterol (p<0,001) en -1,2 eenheden in vergelijking met FP (p=0,017). Een afname met 4 eenheden wordt klinisch significant beschouwd.

De geschatte 3-jaars waarschijnlijkheid op pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% 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 tot 2,01; p<0,001). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden; het aantal sterftegevallen tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor de placebo-, 9 voor de salmeterol, 13 voor FP en 8 voor Seretide. Er was geen significant verschil in kans op 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 tot 1,72 ; p = 0,248).

Placebo-gecontroleerde klinische studies, over 6 en 12 maanden, toonden aan dat het regelmatig gebruik van Seretide Diskus 50/500 microgram de longfunctie verbetert, de kortademigheid reduceert en het gebruik van noodmedicatie vermindert.

Studies SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle groepen, replicatiestudies waarin het effect van Seretide 50/250 microgram tweemaal per dag (een dosis die niet geregistreerd is voor de behandeling van COPD in de Europese Unie) vergeleken werd met salmeterol 50 microgram tweemaal per dag op het jaarlijks voorkomen van matige tot ernstige COPD-opstoten bij personen met een $FEV_1$ lager dan 50% van de voorspelde waarde en met een voorgeschiedenis van opstoten. Matige tot ernstige opstoten werden gedefinieerd als verergering van de symptomen die behandeling met orale corticosteroïden en/of antibiotica of ziekenhuisopname vereisten.

De studies hadden een inloopperiode van 4 weken, tijdens dewelke alle proefpersonen open-label salmeterol/ FP 50/250 kregen om de farmacotherapie voor COPD te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren vóór randomisatie op geblindeerde studiemedicatie die gedurende 52 weken werd gebruikt. De proefpersonen werden 1:1 gerandomiseerd op salmeterol/ FP 50/250 (totale ITT n=776) of salmeterol (totale ITT n=778). Vóór de inloopperiode stopten de proefpersonen het gebruik van hun voorgaande COPD-medicatie, met uitzondering van kortwerkende bronchodilatatoren. Gelijktijdig gebruik van langwerkende inhalatiebronchodilatatoren ($\beta_2$-agonisten en anticholinergica), ipratropium/salbutamol combinatieproducten, orale $\beta_2$-agonisten en theofyllinebereidingen waren niet toegelaten tijdens de behandelingsperiode. Orale corticosteroïden en antibiotica waren toegelaten voor de acute behandeling van COPD-opstoten, met specifieke richtlijnen voor gebruik. De proefpersonen gebruikten salbutamol 'indien nodig' gedurende de duur van de studies.

De resultaten van beide studies toonden dat behandeling met Seretide 50/250 resulteerde in een significant lager jaarlijkse incidentie van matige tot ernstige COPD-opstoten in vergelijking met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per persoon en per jaar, percentageverhouding 0,70; 95% BI: 0,58 tot 0,83; p<0,001; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per persoon en per jaar, percentageverhouding 0,70; 95% BI: 0,58 tot 0,83; p<0,001). Resultaten voor de secundaire werkzaamheidsmaten (tijd tot eerste matige tot ernstige opstoot, jaarlijkse incidentie van opstoten die orale corticosteroïden vereisen en pre-dosis ochtend $FEV_1$) waren significant gunstiger voor Seretide 50/250 microgram tweemaal per dag tegenover salmeterol. De bijwerkingenprofielen waren vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en gekende lokale bijwerkingen (candidiasis en dysfonie) in de Seretide 50/250 microgram tweemaal per dag groep vergeleken met salmeterol. Pneumonie-gerelateerde voorvallen werden gemeld voor 55 (7%) proefpersonen in de Seretide 50/250 microgram tweemaal per dag groep en voor 25 (3%) in de salmeterol-groep. De hogere incidentie van gemelde pneumonie met Seretide 50/250 microgram tweemaal per dag lijken van dezelfde grootteorde als de incidentie gemeld na behandeling met Seretide 50/500 microgram tweemaal per dag in TORCH.

**Astma**

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART):

De SMART-studie (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial), een studie van 28 weken die in de VS werd uitgevoerd, vergeleek de veiligheid van toevoeging van salmeterol of een placebo aan de gebruikelijke behandeling bij volwassen en adolescente proefpersonen. Hoewel er geen significante verschillen waren ten aanzien van het primaire eindpunt, het gecombineerde aantal van aan de luchtwegen gerelateerde sterfgevallen en aan de luchtwegen gerelateerde levensbedreigende ervaringen, toonde de studie een significante stijging aan van de aan astma gerelateerde sterfte bij patiënten die salmeterol kregen (13 sterfgevallen op 13.176 patiënten die behandeld werden met salmeterol versus 3 sterfgevallen op 13.179 patiënten die een placebo kregen). De studie was niet opgezet om het effect van gelijktijdig gebruik van inhalatiecorticosteroïden te beoordelen en slechts 47% van de proefpersonen meldden dat ICS bij aanvang van de studie werd gebruikt.

Veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP versus FP alleen bij astma

Er werden twee multicentrische studies van 26 weken uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van salmeterol-FP te vergelijken met die van FP alleen; een studie met volwassen en adolescente proefpersonen (AUSTRI-studie) en een studie met pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 4-11 jaar (VESTRI-studie). Voor beide studies gold dat de opgenomen proefpersonen matig tot ernstig persisterend astma hadden met een voorgeschiedenis van aan astma gerelateerde ziekenhuisopname of exacerbatie van astma in het voorgaande jaar. De primaire doelstelling van beide studies was de non-inferioriteit vast te stellen van de toevoeging van LABA aan een behandeling met ICS (salmeterol-FP) ten opzichte van ICS (FP) alleen op het vlak van het risico op ernstige, aan astma gerelateerde evenementen (aan astma gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundaire doelstelling op het vlak van werkzaamheid was na te gaan of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was aan de behandeling met ICS alleen (FP) met betrekking tot ernstige exacerbatie van astma (gedefinieerd als verslechtering van astma waarvoor het gebruik van systemische corticosteroïden vereist was gedurende ten minste 3 dagen, of een ziekenhuisopname dan wel een bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp wegens astma waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden vereist was).

In totaal werden 11.679 proefpersonen in de AUSTRI-studie en 6.208 proefpersonen in de VESTRI-studie gerandomiseerd en behandeld. Met betrekking tot het primaire eindpunt van de veiligheid werd in beide studies non-inferioriteit bereikt (zie onderstaande tabel).

Ernstige aan astma gerelateerde evenementen in de 26 weken durende AUSTRI- en VESTRI-studie

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|---|---|---|---|---|
| | Salmeterol-FP (n = 5.834) | FP Alleen (n = 5.845) | Salmeterol-FP (n = 3.107) | FP Alleen (n = 3.101) |
| Samengesteld eindpunt (aan astma gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie of overlijden) | 34 (0,6%) | 33 (0,6%) | 27 (0,9%) | 21 (0,7%) |
| Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% BI) | 1,029 (0,638-1,662)[a] | | 1,285 (0,726-2,272)[b] | |
| Overlijden | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aan astma gerelateerde ziekenhuisopname | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotracheale intubatie | 0 | 2 | 0 | 0 |

[a] Als de resulterende bovenste 95% BI-raming voor het relatief risico minder dan 2,0 bedroeg, werd non-inferioriteit geconcludeerd.
[b] Als de resulterende bovenste 95% BI-raming voor het relatief risico minder dan 2,675 bedroeg, werd non-inferioriteit geconcludeerd.
In beide studies werd voor het secundaire eindpunt van de werkzaamheid een daling gezien van de incidentie van astma-exacerbatie, gecorrigeerd voor de duur van de studiebehandeling, met salmeterol-FP in vergelijking met FP, maar alleen in de AUSTRI-studie was het verschil statistisch significant:

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|---|---|---|---|---|
| | Salmeterol-FP (n = 5.834) | FP Alleen (n = 5.845) | Salmeterol-FP (n = 3.107) | FP Alleen (n = 3.101) |
| Aantal proefpersonen met een astma-exacerbatie | 480 (8%) | 597 (10%) | 265 (9%) | 309 (10%) |
| Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% BI) | 0,787 (0,698, 0.888) | | 0,859 (0,729, 1,012) | |

*Pediatrische patiënten:*

In studie SAM101667, die werd uitgevoerd bij 158 kinderen in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar met symptomatisch astma, was de combinatie van salmeterol/fluticasonpropionaat even werkzaam als een verdubbeling van de dosis van fluticasonpropionaat op het vlak van symptoomcontrole en longfunctie. Deze studie was niet ontworpen om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

In een studie van 12 weken bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 11 jaar [n=257] die behandeld werden met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram of salmeterol 50 microgram + fluticasonpropionaat 100 microgram, allebei tweemaal per dag, zag men in beide behandelingsgroepen een stijging van de expiratoire piekflow met 14% en een verbetering van de symptoomscore en het gebruik van salbutamol als noodmedicatie. Er waren geen verschillen tussen de behandelingsgroepen. Ook de veiligheidsparameters verschilden niet tussen de twee behandelingsgroepen.

In een gerandomiseerde studie van 12 weken met parallelle groepen bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 11 jaar [n=203] met persisterend astma en die nog symptomen vertoonden na inhalatiecorticosteroïden, was de veiligheid het primaire evaluatiecriterium. De kinderen kregen tweemaal per dag salmeterol/fluticasonpropionaat (50/100 microgram) of alleen fluticasonpropionaat (100 microgram). Twee van de kinderen die salmeterol/fluticasonpropionaat kregen en vijf van de kinderen die fluticasonpropionaat kregen, werden uit de studie verwijderd wegens verergering van hun astma. Na 12 weken vertoonde geen enkel kind uit een van beide behandelingsgroepen een abnormaal lage 24 uursexcretie van cortisol in de urine. Er waren geen andere verschillen in het veiligheidsprofiel tussen de behandelingsgroepen.

*Fluticasonpropionaat bevattende geneesmiddelen bij astma tijdens de zwangerschap*

Er werd een observationele, retrospectieve, epidemiologische cohortstudie uitgevoerd met gebruik van elektronische medische dossiers uit het Verenigd Koninkrijk, waarin het risico op ernstige aangeboren afwijkingen door blootstelling tijdens het eerste trimester aan geïnhaleerd FP alleen en salmeterol-FP werd vergeleken met het risico van ICS zonder FP. Er werd geen vergelijking met placebo uitgevoerd in deze studie.

In het astmacohort met 5.362 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren aan ICS werden 131 gediagnosticeerde ernstige aangeboren afwijkingen geïdentificeerd; 1.612 (30%) zwangerschappen waren blootgesteld aan FP of salmeterol-FP en in die groep werden 42 gediagnosticeerde ernstige aangeboren afwijkingen geïdentificeerd. De gecorrigeerde odds ratio voor ernstige aangeboren afwijkingen gediagnosticeerd na 1 jaar voor vrouwen die aan FP waren blootgesteld versus vrouwen die aan ICS zonder FP waren blootgesteld was 1,1 (95% BI:

0,5 – 2,3) voor vrouwen met een matig ernstig astma, en 1,2 (95% BI: 0,7 – 2,0) voor vrouwen met aanzienlijk tot ernstig astma. Er werd geen verschil geconstateerd tussen het risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling in het eerste trimester aan FP alleen versus salmeterol-FP. Ten aanzien van de verschillende gradaties van ernst van astma vertoonde het absolute risico op ernstige aangeboren afwijkingen een spreiding van 2,0 tot 2,9 per 100 aan FP blootgestelde zwangerschappen; dit is vergelijkbaar met de resultaten van een studie van 15.840 zwangerschappen in de General Practice Research Database die niet aan astmabehandelingen waren blootgesteld (2,8 ernstige aangeboren afwijkingen per 100 zwangerschappen).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten gescheiden worden behandeld.

*Salmeterol:*

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

*Fluticasonpropionaat:*

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis geïnhaleerd fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers varieert tussen ongeveer 5 tot 11% van de nominale dosis afhankelijk van het gebruikte inhalatiesysteem. Bij patiënten met astma of COPD is een lagere systemische blootstelling aan geïnhaleerd fluticasonpropionaat geconstateerd.

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

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekarakteriseerd door hoge plasmaklaring (1.150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een uiteindelijke halfwaardetijd van ongeveer 8 uur.

Plasma eiwitbinding is 91%.

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisering naar een inactieve carbonzuurmetaboliet, door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Andere niet geïdentificeerde metabolieten zijn ook gevonden in de feces.

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

*Pediatrische patiënten*

Er werd een farmacokinetische populatie-analyse uitgevoerd aan de hand van de gegevens van 9 gecontroleerde klinische studies met verschillende hulpmiddelen (Diskus, afgemeten dosisinhalator) bij 350 astmapatiënten in de leeftijd van 4 tot 77 jaar (174 patiënten tussen 4 en 11 jaar oud). Daaruit bleek dat de systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat hoger was na behandeling met Seretide Diskus 50/100 dan met fluticasonpropionaat Diskus 100.

Verhouding van de geometrische gemiddelden [90% BI] voor de vergelijking tussen salmeterol/fluticasonpropionaat en fluticasonpropionaat Diskus in een populatie van kinderen, adolescenten en volwassenen

| **Behandeling (test vs. ref)** | **Populatie** | **AUC** | **$C_{max}$** |
|---|---|---|---|
| Salmeterol/ fluticasonpropionaat Diskus 50/100<br>fluticasonpropionaat Diskus 100 | Kinderen<br>(4–11 jaar) | 1,20 [1,06 – 1,37] | 1,25 [1,11 – 1,41] |
| Salmeterol/<br>fluticasonpropionaat Diskus 50/100<br>fluticasonpropionaat Diskus 100 | Adolescenten/<br>volwassenen<br>( ≥12 jaar) | 1,52 [1,08 – 2,13] | 1,52 [1,08 – 2,16] |

Het effect van 21 dagen behandeling met Seretide Inhalator 25/50 microgram (2 inhalaties tweemaal per dag met of zonder voorzetkamer) of Seretide Diskus 50/100 microgram (1 inhalatie tweemaal per dag) werd geëvalueerd bij 31 kinderen van 4 tot 11 jaar met lichte astma. De systemische blootstelling aan salmeterol was vergelijkbaar voor Seretide Inhalator, Seretide Inhalator met voorzetkamer en Seretide Diskus (respectievelijk 126 pg.u/ml [95% BI: 70 - 225], 103 pg.u/ml [95% BI: 54 - 200], en 110 pg.u/ml [95% BI: 55 - 219]).
De systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat was vergelijkbaar voor Seretide Inhalator met voorzetkamer (107 pg.u/ml [95% BI: 45,7 - 252,2]) en Seretide Diskus (138 pg.u/ml [95% BI: 69,3 - 273,2]), maar lager voor Seretide Inhalator (24 pg.u/ml [95% BI: 9,6 - 60,2]).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige toxicologische effecten gezien in dierstudies met salmeterol of fluticasonpropionaat (apart gegeven), die relevant kunnen zijn voor humaan gebruik, zijn effecten geassocieerd met een overmatige farmacologische werking.

Reproductiestudies met proefdieren wezen op malformaties (gespleten gehemelte, skelet malformaties) na toediening van glucocorticosteroïden. Deze waarnemingen in experimenten met proefdieren lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik bij de aanbevolen doseringen.
In studies bij proefdieren met salmeterol is een embryofoetale toxiciteit waargenomen, uitsluitend bij blootstelling aan hoge doseringen. Na gelijktijdige toediening is een toegenomen incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige beenvorming van het achterhoofdsbeen waargenomen bij ratten bij doseringen die geassocieerd worden met bekende abnormaliteiten veroorzaakt door glucocorticosteroïden. Noch salmeterolxinafoaat, noch fluticasonpropionaat vertoonde potentieel voor genotoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstof: lactosemonohydraat (dat melkeiwitten bevat).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het inhalatiepoeder zit in een blisterstrip (een voorgevormde PVC gecoate basis bedekt met een afpelbare laminaatfolie). De strip zit in een speciaal ontworpen paars plastic inhalatieapparaat (DISKUS).

Seretide Diskus is beschikbaar in een kartonnen doos in volgende verpakkingen :

1 x 28 dosissen Diskus
of 1 x 60 dosissen Diskus
of 2 x 60 dosissen Diskus
of 3 x 60 dosissen Diskus
of 10 x 60 dosissen Diskus

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Lees voor gebruik de patiëntenbijsluiter.

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

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- Seretide Diskus 50 mcg/100 mcg/dosis BE200855
- Seretide Diskus 50 mcg/250 mcg/dosis BE200873
- Seretide Diskus 50 mcg/500 mcg/dosis BE200882

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

22 maart 1999 - 5 april 2004

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 11/2023