

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seretide 25 microgram/50 microgram per afgemeten dosis aërosol, suspensie.

Seretide 25 microgram/125 microgram per afgemeten dosis aërosol, suspensie.

Seretide 25 microgram/250 microgram per afgemeten dosis aërosol, suspensie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis (ex-reservoir) bevat:

25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 50, 125 of 250 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een toegediende dosis (ex-actuator) van 21 microgram salmeterol en 44, 110 of 220 microgram fluticasonpropionaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie

Het spuitbusje bevat een witte tot gebroken witte suspensie.

De spuitbusjes worden in een paarse plastic actuator gestoken die bestaat uit een atomiserend mondstuk en een afdekkapje.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

of

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Wijze van toediening: inhalatie.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat Seretide 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. **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 inhalaticorticosteroid 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.

Patiënten dienen de sterkte van Seretide te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat aangepast aan de ernst van hun aandoening. N.B: Seretide 25 microgram/50 microgram is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma. 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 corticosteroid te worden voorgeschreven.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat,  
of  
Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 125 microgram fluticasonpropionaat,  
of  
Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat.

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 twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 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 inhalaticorticosteroid. 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 inhalaticorticosteroiden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. Seretide is niet bedoeld als start-onderhoudsbehandeling bij milde astma. Seretide 25 microgram/50 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 inhalaticorticosteroid vast te stellen voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

#### *Pediatrische patiënten*

Kinderen vanaf 4 jaar:

Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat.

---

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

De veiligheid en werkzaamheid van Seretide is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 jaar (zie rubriek 5.1).

Kinderen jonger dan 12 jaar kunnen moeilijkheden ondervinden bij het gelijktijdig inhaleren en bedienen van de aerosol. Er wordt aangeraden dat patiënten die moeilijkheden ondervinden of vermoedelijk moeilijkheden zullen ondervinden om gelijktijdig te inhaleren en de aerosol te bedienen, de Seretide inhalator met een voorzetkamer te gebruiken. Een recent klinisch onderzoek heeft aangetoond dat pediatrie patiënten die een voorzetkamer gebruikten, een vergelijkbare blootstelling bereikten als volwassenen die geen voorzetkamer gebruikten en als pediatrie patiënten die een Diskus gebruikten, hetgeen bevestigt dat voorzetkamers compenseren voor een slechte inhalatietechniek (zie rubriek 5.2).

De Volumatic voorzetkamer kan gebruikt worden (in functie van de nationale richtlijnen). Patiënten moeten aangeleerd worden hoe hun inhalator en voorzetkamer correct te gebruiken en te onderhouden. Hun techniek moet regelmatig gecontroleerd worden om een optimale afgifte van het geneesmiddel in de longen te verzekeren. **Patiënten moeten hetzelfde merk voorzetkamer blijven gebruiken omdat wisselen van voorzetkamer aanleiding kan geven tot verandering in de dosis die in de longen wordt afgezet (zie rubriek 4.4).**

De introductie of wissel van voorzetkamer moet steeds gevolgd worden door hertitratie tot de laagst effectieve dosis.

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.

Instructies voor gebruik:

Patiënten moeten geïnstrueerd worden over het juiste gebruik van hun inhalator (zie patiëntenbijsluiter). Tijdens de inhalatie, moet de patiënt bij voorkeur zitten of staan. De inhalator is ontworpen voor gebruik in een verticale positie.

Testen van de inhalator:

Vóór eerste gebruik het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door zachtjes op de zijkanten van het beschermkapje te drukken, vervolgens de inhalator goed schudden, de inhalator tussen de vingers en de duim houden (de duim bevindt zich onderaan, onder het mondstuk), en pufjes in de lucht spuiten totdat de teller 120 aangeeft, om te kijken of de inhalator functioneert. Net voor elke verstuiving moet de inhalator geschud worden. Indien de inhalator een week of langer niet is gebruikt, moet het beschermkapje worden verwijderd en moet de patiënt de inhalator goed schudden en twee pufjes in de lucht spuiten. Elke keer dat de inhalator wordt gebruikt neemt het nummer op de teller met 1 af.

Gebruik van de inhalator:

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 inhalator, met inbegrip van het mondstuk, controleren op de aanwezigheid van loszittende voorwerpen.
3. Patiënten moeten de inhalator goed schudden om zich ervan te vergewissen dat loszittende voorwerpen verwijderd zijn en dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig gemengd is.

4. Patiënten moeten de inhalator rechtop houden tussen vingers en duim, met de duim onderaan, onder het mondstuk.
5. Patiënten moeten zolang mogelijk uitademen en dan het mondstuk in de mond plaatsen tussen de tanden en de lippen er omheen sluiten. Instrueer de patiënten er niet op te bijten.
6. Direct nadat de patiënten beginnen met inademen door de mond, moeten de patiënten op de top van de inhalator stevig drukken om een pufje Seretide in de mond te spuiten, terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen.
7. Terwijl de patiënten de adem inhouden, verwijderen zij de inhalator uit de mond en halen de vinger van de top van de inhalator af. De patiënten moeten de adem inhouden voor zolang dit zonder veel moeite kan.
8. Als patiënten een tweede inhalatie nodig hebben, moet zij de inhalator rechtop houden en ongeveer 30 seconden wachten alvorens de stappen 3 tot 7 te herhalen.
9. Patiënten moeten onmiddellijk het beschermkapje terug op het mondstuk plaatsen, in de juiste richting, door stevig te drukken tot het vastklikt. Het beschermkapje past precies op zijn plaats zodat het niet nodig is om hard te duwen.

#### BELANGRIJK:

Patiënten mogen de stappen 5, 6 en 7 niet te snel doen. Het is belangrijk dat patiënten beginnen met zo langzaam mogelijk in te ademen voordat ze hun inhalator gaan gebruiken. Patiënten zouden voor de eerste paar keer voor de spiegel moeten oefenen. Indien zij “mist” zien komen vanaf de top van de inhalator of vanaf de zijkanten van hun mond, moeten ze opnieuw beginnen vanaf stap 3.

Patiënten moeten hun mond spoelen met water en dat uitspuwen en/of hun tanden poetsen na elke dosis van het geneesmiddel, om het risico op candidiasis van de orofarynx en heesheid tot een minimum te beperken.

Patiënten moeten aan vervanging gaan denken zodra de teller het getal 020 aangeeft. Wanneer alle inhalaties gebruikt zijn, zal de teller bij 000 stoppen. Vervang de inhalator wanneer de teller 000 aangeeft.

Patiënten mogen nooit proberen de cijfers op de teller te veranderen of de teller van het metalen spuitbusje losmaken. De stand van de teller kan niet worden veranderd en de teller is permanent bevestigd aan het spuitbusje.

Schoonmaken van de inhalator (ook uitgelegd in de patiëntenbijsluiter):

De inhalator moet minstens eenmaal per week schoongemaakt worden.

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.
2. Haal het metalen spuitbusje niet uit de plastic houder tijdens het schoonmaken of op elk ander moment.
3. Maak de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder schoon met een droog doekje of droge tissue.
4. Plaats het beschermkapje over het mondstuk in de juiste richting. Het beschermkapje past precies op zijn plaats zodat het niet nodig is om hard te duwen.

PLAATS HET METALEN SPUITBUSJE NIET IN WATER.

#### 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

Seretide 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 astmacontrole. 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).

De behandeling met Seretide mag niet plotseling worden gestaakt vanwege het risico op exacerbaties. De dosering moet omlaag getitreerd worden onder toezicht van een arts.

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.

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 hartritme stoornissen en bij patiënten met diabetes, thyreotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten met een predispositie voor lage serumspiegels van kalium.

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.

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 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, palpitations en hoofdpijn zijn gemeld, maar zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een regelmatige behandeling.

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 'Pediatrie 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.

Systemische absorptie van salmeterol en fluticasonpropionaat vindt grotendeels in de longen plaats. Daar het gebruik van een voorzetkamer samen met de dosisaërosol de in de long afgeleverde dosis kan verhogen, kan dit mogelijk leiden tot een verhoogd risico op systemische bijwerkingen.

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).

In een 3 jaar durende studie bij patiënten met Chronische Obstructief Longlijden (COPD) die behandeld werden met een vaste combinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat toegediend via de Diskus/Accuhaler werd in vergelijking met placebo een verhoogde incidentie van infecties van de lage luchtwegen (met name pneumonie en bronchitis) gemeld (zie rubriek 4.8). In een 3 jaar durende COPD-studie liepen oudere patiënten, patiënten met een lagere *body mass index* (<25kg/m<sup>2</sup>) en patiënten met zeer ernstige ziekte (FEV<sub>1</sub><30% van de voorspelde waarde) het hoogste risico op pneumonie ongeacht hun behandeling. Artsen moeten bij COPD-patiënten waakzaam zijn voor het eventuele ontwikkelen van een pneumonie of van andere infecties van de lagere luchtwegen omdat de klinische tekenen van deze infecties en exacerbaties vaak overlappen. Wanneer een patiënt met ernstige COPD een pneumonie heeft doorgemaakt, moet de behandeling met Seretide herzien worden. De veiligheid en de werkzaamheid van Seretide aërosol suspensie is niet aangetoond bij patiënten met COPD en daarom is Seretide aërosol suspensie niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van patiënten met COPD.

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

Vooraf bij kinderen en adolescenten < 16 jaar die een hoge dosering fluticasonpropionaat gebruiken (gewoonlijk  $\geq 1000$  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**

$\beta$ -adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of tegengaan. Zowel niet-selectieve als selectieve  $\beta$ -blokkers dienen vermeden te worden bij astmapatiënten 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  $\beta$ -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 geïnhaled 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 C<sub>max</sub> 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 bloedkaliumgehalten 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 C<sub>max</sub> 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 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 ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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.

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>           | <b>Bijwerking</b>  | <b>Frequentie</b>   |
|---------------------------------------|--|---------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Candidiasis van mond en keel                                     | Vaak                |
|                                       | Pneumonie  | Vaak <sup>1,3</sup> |
|                                       | Bronchitis   | Vaak <sup>1,3</sup> |
|                                       | Candidiasis van de slokdarm                                      | Zelden              |
| Immuunsysteemaandoeningen             | Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:        |                     |
|                                       | Overgevoeligheidsreacties van de huid                            | Soms                |
|                                       | Angio-oedeem (gewoonlijk van het gelaat en orofaryngeaal oedeem) | Zelden              |
|                                       | Respiratoire symptomen (dyspnoe)                                 | Soms                |
|                                       | Respiratoire symptomen (bronchospasmen)                          | Zelden              |
|                                       | Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock.         | Zelden              |
| Endocriene aandoeningen               | Syndroom van Cushing, Cushingoïde                                | Zelden <sup>4</sup> |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | verschijnselen, bijnierschorssuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid.   |  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Hypokaliëmie<br>Hyperglykemie   | Vaak <sup>3</sup><br>Soms <sup>4</sup>   |
| 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 <sup>1</sup><br>Soms   |
| Oogaandoeningen   | Cataract<br>Glaucoom<br>Wazig zien  | Soms<br>Zelden <sup>4</sup><br>Niet bekend <sup>4</sup>                                |
| 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 <sup>2,3</sup><br>Vaak<br>Vaak<br>Vaak <sup>1,3</sup><br>Zelden <sup>4</sup> |
| Huid-en onderhuidaandoeningen                             | Contusie  | Vaak <sup>1,3</sup>  |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen             | Spijkrampen<br>Traumatische fracturen   | Vaak<br>Vaak <sup>1,3</sup>  |

|  |            |      |
|--|------------|------|
|  | 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

#### 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 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 inhalator wordt voortgezet.

#### Pediatrie 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

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.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  $\beta$  agonist component, dan dient een adequate alternatieve corticosteroidtherapie 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 bijniere.

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 corticosteroid 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:

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

<sup>1</sup> ICS: inhalatiecorticosteroiden

<sup>2</sup> SABA: kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten

<sup>3</sup> BDP: beclomethasone dipropionaat

<sup>4</sup> 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  $\geq 18$  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 maximaal 14 dagen in vergelijking met 1 inhalatie tweemaal per dag, resulteerde in een lichte stijging van de aan  $\beta$ -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 inhalatiecorticosteroiden (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) inhalatiecorticosteroidtherapie vereisen, moet een lichte toename in  $\beta$ -agonist gerelateerde bijwerkingen in overweging genomen worden.

---

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

<sup>a</sup> Als de resulterende bovenste 95% BI-raming voor het relatief risico minder dan 2,0 bedroeg, werd non-inferioriteit geconcludeerd.

<sup>b</sup> 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<br>(n = 5.834) | FP Alleen<br>(n = 5.845) | Salmeterol-FP<br>(n = 3.107) | FP Alleen<br>(n = 3.101) |
| Aantal proefpersonen met<br>een astma-exacerbatie | 480 (8%)                     | 597 (10%)                | 265 (9%)                     | 309 (10%)                |
| Salmeterol-FP/FP Hazard<br>ratio (95% BI)         | 0,787<br>(0,698, 0,888)      |                          | 0,859<br>(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 gerandomiseerde studie bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 11 jaar [n=428], werd salmeterol/fluticasonpropionaat DISKUS (50/100 microgram, een inhalatie tweemaal per dag) vergeleken met salmeterol/fluticasonpropionaat aerosol-suspensie (25/50 microgram, twee inhalaties tweemaal per dag) over een behandelperiode van 12 weken. De gecorrigeerde gemiddelde verandering van de gemiddelde expiratoire piekflow 's ochtends in week 1-12 ten opzichte van de beginwaarde was 37,7 L/min. in de DISKUS-groep en 38,6 L/min in de aerosol-suspensie-groep. In beide

behandelingsgroepen verbeterden ook het aantal dagen en nachten zonder noodbehandeling en zonder symptomen.

Er werd een dubbelblinde, multicentrische studie van 8 weken uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van een salmeterol-FP-dosisinhalator (25/50 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal/dag) versus FP (50 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal/dag) alleen bij Japanse pediatrie patiënten (van 6 maanden tot 4 jaar oud) met infantiel bronchiaal astma. Negenennegentig procent (148/150) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar salmeterol-FP, en vijfennegentig procent (142/150) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar FP alleen, hebben de dubbelblinde periode van de studie voltooid. De veiligheid van een langdurige behandeling met een salmeterol-FP dosisinhalator (25/50 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal/dag) werd geëvalueerd in een open-label extensieperiode van 16 weken. Drieënnegentig procent (268/288) heeft de extensieperiode afgewerkt. De studie voldeed niet aan haar primaire eindpunt van doeltreffendheid van de gemiddelde verandering van de baseline in de totale score van astmasymptomen (dubbelblinde periode). Er werd geen statistisch significante superioriteit ten gunste van salmeterol-FP versus FP aangetoond (95% BI [-2,47; 0,54],  $p=0,206$ ). Er waren geen duidelijke verschillen in het veiligheidsprofiel tussen salmeterol-FP en FP alleen (dubbelblinde periode van 8 weken). Er werden bovendien geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen bij toediening van salmeterol-FP tijdens de open-label extensieperiode van 16 weken. De gegevens over de doeltreffendheid en veiligheid van salmeterol-FP volstaan echter niet om de risico-batenverhouding van salmeterol-FP bij kinderen jonger dan 4 jaar te evalueren.

#### 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**

Bij de gezamenlijke toediening van salmeterol en fluticasonpropionaat per inhalatie was de farmacokinetiek van elke component gelijk aan die waargenomen bij gescheiden toediening van beide geneesmiddelen. Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten dan ook 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 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 carbonzuurmetabooliet, door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Andere niet geïdentificeerde metaboolieten 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 metaboolieten. Het grootste gedeelte van de dosis wordt uitgescheiden via de feces als metaboolieten en onveranderd geneesmiddel.

#### Pediatrische patiënten

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 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]). 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]).

### **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 glucocorticosteroiden. 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 embryofetale 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 glucocorticosteroiden. Noch salmeterolxinafoaat, noch fluticasonpropionaat vertoonden potentieel voor genotoxiciteit.

Het is aangetoond dat het CFK-vrij drijfgas norfluraan bij zeer hoge dampconcentraties (veel hoger dan degene die waarschijnlijk door de patiënten zullen worden ervaren) geen toxische effecten heeft bij tal van diersoorten bij dagelijkse blootstelling gedurende een periode van twee jaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Drijfgas: norfluraan (HFA 134a)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Het spuitbusje bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C, beschermen tegen rechtstreeks zonlicht. Het spuitbusje niet doorprikken, doorboren of verbranden, zelfs niet als het leeg lijkt.

Zoals met de meeste inhalatieproducten in een spuitbus die onder druk staat, kan de therapeutische werking van het geneesmiddel afnemen wanneer het spuitbusje koud is.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De suspensie zit in een 8 ml spuitbusje dat van binnen is voorzien van een dun laagje aluminiumlegering en dat is afgesloten door middel van een doseerventiel. Het spuitbusje wordt in een paarse plastic houder geplaatst met een mondstuk met een stofkapje. Het spuitbusje heeft een teller, die aangeeft hoeveel inhalaties van het geneesmiddel nog over zijn. Het nummer wordt getoond door een venster in de achterkant van de plastic houder. Een spuitbusje bevat 120 dosissen.

De inhalatoren zijn leverbaar in kartonnen verpakkingen met:

|    |                             |
|----|-----------------------------|
|    | 1 inhalator x 120 dosissen  |
| of | 2 inhalators x 120 dosissen |
| of | 3 inhalators x 120 dosissen |

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- Seretide 25 mcg/50 mcg/dose BE220683
- Seretide 25 mcg/125 mcg/dose BE220692
- Seretide 25 mcg/250 mcg/dose BE220701

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/01/2001

Datum van laatste verlenging: 02/09/2005

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

12/2024