

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Serevent Diskus 50 microgram/dosis – inhalatiepoeder, voorverdeeld

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgeleverde dosis bevat 50 mcg salmeterol onder vorm van salmeterolxinafoaat (72,5 mcg).

Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### **Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar**

Regelmatige onderhoudsbehandeling van reversibele luchtwegobstructie bij aandoeningen zoals astma, met inbegrip van nachtelijk astma en chronische obstructieve bronchopneumopathie (chronische bronchitis, emfyseem).

Preventie van inspanningsastma.

##### **Kinderen ouder dan 4 jaar**

Regelmatige onderhoudsbehandeling van reversibele luchtwegobstructie bij astma, met inbegrip van inspanningsastma.

Serevent is een langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum en mag bij de behandeling van astma alleen worden gebruikt in combinatie met corticosteroïden.

Bij de behandeling van ernstige en zeer ernstige vormen van COPD kan een inhalatiecorticosteroïd worden toegevoegd aan een behandeling met Serevent.

Naast een optimale basisbehandeling met corticoïden kan Serevent een supplementaire symptomatische behandeling vormen (zie rubriek 4.4). De patiënten moeten weten dat ze hun behandeling op basis van corticosteroïden niet zonder medisch advies mogen stopzetten of verminderen, zelfs als ze een verbetering waarnemen met Serevent.

SEREVENT IS NIET GESCHIKT VOOR DE ACUTE BEHANDELING VAN  
ASTMACRISISSEN WAARVOOR EEN KORTWERKEND BÈTA-2-  
SYMPATHICOMIMETICUM MOET GEBRUIKT WORDEN (O.A. SALBUTAMOL).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### **Volwassenen**

1 dosis (50mcg salmeterol base) 2x per dag.

In geval van ernstige obstructie (ESW <50% normale waarde) kan deze dosering verhoogd worden tot 2 dosissen (100mcg salmeterol base) 2x per dag.

### **Kinderen ouder dan 4 jaar**

De gebruikelijke dosering bedraagt 1 dosis (50mcg salmeterol base) 2x per dag.

De klinische studies zijn op dit ogenblik ontoereikend om het gebruik van Serevent aan te bevelen onder de leeftijd van 4 jaar.

### **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 Serevent bij patiënten met een leverfunctiestoornis

## Wijze van toediening

### **Serevent Diskus wordt uitsluitend gebruikt voor inhalatie langs de mond.**

Een regelmatig gebruik van Serevent is aanbevolen om een optimaal, gunstig effect te bekomen bij reversibele bronchusobstructie. Deze treedt meestal op na de eerste dosissen.

Het bronchusverwijdend effect van Serevent treedt binnen de 10-20 minuten op en houdt 12 uren aan, wat in het bijzonder nuttig is bij de behandeling van de symptomen van nachtelijk astma of de behandeling van inspanningsastma.

De dosering of de toedieningsfrequentie zal slechts op medisch advies worden verhoogd (omdat bij een te hoge dosering bepaalde bijwerkingen kunnen waargenomen worden). De patiënten hebben een kortwerkend bèta-2-mimeticum ter beschikking.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Serevent is niet geschikt (en voldoet niet) als eerstelijnsastmabehandeling.

Serevent is geen vervangingsbehandeling voor orale of inhalatiecorticoïden in astma. Het wordt gebruikt als aanvullende behandeling bij corticoïden (zie rubrieken 4.1 en 5.1).

Een plotse verslechtering van de astmacontrole, een verslechtering die met verloop van tijd kan evolueren, is een alarmteken aangezien dit levensbedreigend kan zijn. De dosering van de corticoïden zal opgedreven worden. Bij risicopatiënten is een dagelijkse opvolging van de peak flow (met de peak flow meter) aanbevolen.

Als onderhoudsbehandeling van astma moet Serevent toegediend worden in combinatie met orale of inhalatiecorticoïden.

Langwerkende bronchodilatoren mogen niet de enige of belangrijkste behandeling vormen bij de onderhoudsbehandeling van astma (zie rubriek 4.1).

Toegenomen gebruik van bronchodilatoren, in het bijzonder van kortwerkende bèta-2-sympathomimetica, om de symptomen te verlichten (o.a. salbutamol) wijst op een verslechterde astmacontrole. In dit geval moet de patiënt zijn arts raadplegen.

Indien het gebruik van Serevent aangewezen is als aanvullende behandeling, wanneer de astmasymptomen met inhalatiecorticosteroiden onvoldoende onder controle zijn, dan mag dit geneesmiddel niet begonnen worden tijdens ernstige en acute astma-aanvallen of bij patiënten bij wie het astma aanzienlijk verergerde of acuut verslechterde.

Tijdens behandeling met Serevent kunnen zich ernstige ongewenste effecten in verband met de ziekte of verergering van de symptomen voordoen. De patiënt moet de raad krijgen de behandeling voort te zetten maar zijn arts te raadplegen indien hij de symptomen niet onder controle krijgt of indien de symptomen verergeren na het instellen van de behandeling met Serevent.

De astmatische patiënt moet gewaarschuwd worden de corticosteroidenbehandeling niet te stoppen of verminderen zonder een arts te raadplegen, ook al merkt hij verbetering met Serevent.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan een geleidelijke dosisvermindering van Serevent overwogen worden. Het is belangrijk dat de patiënten regelmatig gecontroleerd worden tijdens het afbouwen van de behandeling. De laagste doeltreffende dosis Serevent moet gebruikt worden.

#### Paradoxaal bronchospasme

Zoals met andere inhalatiebehandelingen kan paradoxaal bronchospasme optreden met onmiddellijke toename van de piepende ademhaling na toediening. Dit bronchospasme moet onmiddellijk behandeld worden met een snelwerkende inhalatiebronchodilatator. Serevent moet onmiddellijk gestaakt worden. De patiënt moet onderzocht worden en indien nodig moet een andere behandeling ingesteld worden (zie rubriek 4.8).

Er zijn farmacologische bijwerkingen van een behandeling met bèta-2-agonisten zoals tremor, subjectieve hartkloppingen en hoofdpijn gerapporteerd. Die zijn van voorbijgaande aard en verminderen naarmate de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.8).

#### Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten, zoals systolische hypertensie of tachycardie, kunnen met alle sympathicomimetica soms waargenomen worden, vooral bij hogere dosissen dan de therapeutische dosissen. Serevent moet dus met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met gekende cardiovasculaire aandoeningen.

#### Thyreotoxicose

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met thyreotoxicose.

#### Glykemie

Verhoogde bloedglucosespiegels zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven aan patiënten met diabetes in hun medische voorgeschiedenis.

#### Hypokaliëmie

Behandeling met een  $\beta$ 2-mimeticum kan een mogelijk ernstige hypokaliëmie veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij ernstig acuut astma omdat dit effect versterkt kan worden door de hypoxie en door concomitante behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. In dergelijke omstandigheden moet de kaliëmie opgevolgd worden.

#### Respiratoire voorvallen

Volgens de gegevens afkomstig van een grootschalige klinische studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART), lopen Afro-Amerikaanse patiënten onder salmeterol een hoger risico op ernstige ademhalingsvoorvallen en sterfte dan deze behandeld met placebo. Het is niet vastgesteld of deze resultaten te wijten zijn aan farmacogenetische of aan andere factoren. Patiënten van zwart-Afrikaanse of Afrikaans-Caraïbische afkomst worden dus best geadviseerd de behandeling voort te zetten maar hun arts te raadplegen indien de astmasymptomen niet onder controle raken of verergeren tijdens behandeling met Serevent.

#### Ketoconazol

Tijdens een geneesmiddeleninteractiestudie werd waargenomen dat concomitante systemische toediening van ketoconazol en salmeterol de blootstelling aan salmeterol verhoogt. Dit kan een verlenging van het QT-interval veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van krachtige cytochroom CYP3A4-remmers (zoals bijvoorbeeld ketoconazol) en salmeterol. (zie rubriek 4.5 en 5.2).

#### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen Serevent Diskus, omwille van de aanwezigheid van lactose, niet te gebruiken.

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

#### **Bètablokkers kunnen de werking van salmeterol afzwakken of tegenwerken.**

Serevent mag nooit samen met niet-selectieve bètablokkers, zoals propranolol, voorgeschreven worden, noch samen met cardioselectieve bètablokkers, behalve indien ten zeerste aangewezen.

Een behandeling met een  $\beta$ 2-mimeticum kan een mogelijk ernstige hypokaliëmie veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij ernstige acute astma omdat dit effect kan versterkt worden door een concomitante behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

#### Krachtige cytochroom CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg, eenmaal daags oraal) en van salmeterol (50 mcg via inhalatie, tweemaal daags) gedurende 7 dagen aan 15 gezonde proefpersonen veroorzaakte een significante stijging van de plasmablootstelling aan salmeterol ( $C_{max}$  1,4 keer hoger en AUC 15 keer hoger). Deze hogere plasmablootstelling aan salmeterol kan leiden tot een incidentiestijging van andere systemische effecten van een behandeling met salmeterol (bijvoorbeeld : QTc-intervalverlenging en palpitations) ten opzichte van behandeling met alleen salmeterol of ketoconazol (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Er werden geen klinisch relevante effecten op de bloeddruk, hartfrequentie, glykemie en kaliëmie waargenomen. Concomitante toediening van ketoconazol gaf geen verlenging van de halfwaardetijd van salmeterol en geen verhoging van de accumulatie van salmeterol in geval van herhaalde toediening.

Concomitante toediening van ketoconazol moet vermeden worden, behalve indien de voordelen belangrijker zijn dan het eventueel hoger risico op systemische bijwerkingen in verband met de behandeling met salmeterol. Waarschijnlijk is het interactierisico

vergelijkbaar voor andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld : itraconazol, telithromycine, ritonavir).

#### Matige cytochroom CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 mg oraal driemaal daags) en van salmeterol (50 mcg via inhalatie, tweemaal daags) gedurende 6 dagen aan 15 gezonde proefpersonen veroorzaakte een kleine, statistisch niet-significante stijging van de blootstelling aan salmeterol (stijging van de  $C_{max}$  met factor 1,4 en van de AUC met factor 1,2). Gelijktijdige toediening van erythromycine ging niet gepaard met ernstige bijwerkingen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat salmeterol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Onderzoek over reproductietoxiciteit bij dieren lijkt niet te wijzen op directe of indirecte schadelijke effecten, met uitzondering van enkele schadelijke effecten voor de foetus bij zeer hoge dosissen (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg is het best het gebruik van Serevent te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat salmeterol in de melk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Serevent moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van salmeterol op de menselijke vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De frequentie wordt als volgt gedefinieerd : zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10000$ ).

De vaak en soms voorkomende bijwerkingen zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van resultaten van klinische studies. De incidentie van placebo werd niet in rekening gebracht. De zeer zelden voorkomende bijwerkingen zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van spontane meldingen, na het in de handel brengen.

De volgende frequenties werden geschat voor de standaarddosering van 50 mcg tweemaal daags. Indien van toepassing werd ook rekening gehouden met de frequentie aan de hogere dosis van 100 mcg 2-maal per dag.

*Immuunsysteemaandoeningen*

Overgevoeligheidsreacties :

Soms: huiduitslag (jeuk en roodheid).

Zeer zelden: anafylactische reacties, waaronder oedeem en angio-oedeem, bronchospasmen en anafylactische shock.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Zeer zelden : hyperglykemie.

Zelden : hypokaliëmie.

*Psychische stoornissen*

Soms : nervositeit.

Zelden: insomnie.

*Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: Tremor en hoofdpijn (zie rubriek 4.4).

Zelden: Vertigo.

Er werden farmacologische bijwerkingen van behandelingen met bèta-2-mimetica gemeld, zoals tremor en hoofdpijn. Deze zijn eerder tijdelijk en verminderen bij regelmatige behandeling. Tremor komt vaker voor in geval van toediening van doses hoger dan 50 mcg tweemaal daags.

*Hartaandoeningen*

Vaak: Palpaties (zie rubriek 4.4).

Soms : Tachycardie.

Tachycardie komt vaker voor in geval van toediening van doses hoger dan 50 mcg tweemaal daags.

Zeer zelden: hartritmestoornissen (waaronder voorkamerfibrillatie, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen).

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zeer zelden: Orofaryngeale irritatie en paradoxaal bronchospasme (zie rubriek 4.4).

Heesheid

Droge mond/keel

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Vaak : Spierkrampen.

Zeer zelden: Artralgie.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer zelden: Nausea.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer zelden: Aspecifieke thoracale pijn.

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](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

**4.9 Overdosering**Symptomen en tekenen

De bij overdosering te verwachten symptomen en tekenen zijn deze kenmerkend voor overmatige stimulatie met bèta-2-sympathicomimetica, onder andere vertigo, tremor, hoofdpijn, tachycardie en stijging van de systolische bloeddruk.

Ook kan hypokaliëmie optreden, waarvoor de kaliumspiegel moet opgevolgd worden. Toediening van kalium kan overwogen worden.

Behandeling

In geval van een overdosering moet de patiënt een ondersteunende behandeling krijgen en een aangepaste monitoring. De verdere behandeling is zoals klinisch geïndiceerd of zoals wordt aanbevolen door het antigifcentrum als er een is.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN****5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bronchodilatator,  $\beta_2$ -sympathicomimeticum met lange werkingsduur,  
ATC-code: R03AC12

Salmeterol vertegenwoordigt een nieuwe klasse van selectieve bèta-2-sympathicomimetica met lange werkingsduur, voorzien van een lange zijketen die zich bindt aan de exo-plaats van de receptor. Salmeterol biedt een doeltreffendere bescherming tegen bronchoconstrictie uitgelokt door histamine en heeft een verlengde bronchodilaterende werking (minstens 12 uren) zonder langdurige cardiovasculaire terugslag aan de therapeutische dosissen.

Zijn werking is minder snel dan deze die wordt waargenomen met salbutamol. In vitro oefent salmeterol een krachtige en duurzame remmende werking uit op de vrijzetting van de mediators van anafylaxis (histamine, leucotriënen, prostaglandine D<sub>2</sub>) door de menselijke longmastocyten.

Bij de mens inhibeert salmeterol de onmiddellijke en uitgestelde respons op een ingeademd allergeen. Deze respons houdt 30 uren aan na een eenmalige dosis terwijl het bronchodilaterend effect niet meer duidelijk is.

Salmeterol dempt de bronchiale hyperreactiviteit, zelfs na een eenmalige dosis.

Deze eigenschappen tonen dat salmeterol het inflammatieproces ter hoogte van de luchtwegen moduleert via een ander mechanisme dan dat van de corticoïden, maar de klinische betekenis is nog niet duidelijk bepaald.

Het is aan te bevelen de corticoïden niet te stoppen of te verminderen tijdens de toediening van salmeterol.

### **Klinische studie met Serevent bij astma**

#### De klinische studie SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART is een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen die uitgevoerd werd in de Verenigde Staten over een periode van 28 weken. Tijdens deze studie werden 13.176 patiënten gerandomiseerd in de salmeterolgroep (50mcg tweemaal daags) en 13.179 in de placebogroep, waarbij de behandelingen aanvullingen waren bij de gebruikelijke astmabehandeling van de patiënt. Om ingesloten te kunnen worden, moesten de patiënten 12 jaar of ouder zijn, astma hebben en in behandeling zijn voor astma (LABA uitgezonderd). Het gebruik van inhalatiecorticoïden bij aanvang van de studie werd opgetekend, maar die behandeling was geen inclusiecriteria. Het primair eindpunt van de SMART-studie was het gecombineerd aantal respiratoire sterfte en levensbedreigende respiratoire voorvallen.

#### Belangrijkste resultaten van de SMART-studie : primair eindpunt

Patiëntengroep	Aantal voorvallen (primair eindpunt)/aantal patiënten		Relatief risico (95 % betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91- 2,14)
Patiënten met inhalatiecorticoïden	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66- 2,23)
Patiënten zonder inhalatiecorticoïden	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87- 2,93)
Afro-Amerikaanse patiënten	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54- 10,90)</b>

(het risico in vetjes is statistisch significant met een 95 %BI.)

#### Belangrijkste resultaten van de SMART-studie in functie van het gebruik van inhalatiecorticoïden bij aanvang van de studie : secundaire eindpunten

	Aantal voorvallen (secundaire eindpunten)/aantal patiënten		Relatief risico (95 % betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
<b>Sterfte door respiratoire oorzaak</b>			
Patiënten met inhalatiecorticoïden	10/6127	5/6138	2,01 (0,69- 5,86)
Patiënten zonder inhalatiecorticoïden	14/7049	6/7041	2,28 (0,88- 5,94)
<b>Gecombineerd aantal sterfte of levensbedreigende voorvallen in verband met astma</b>			
Patiënten met inhalatiecorticoïden	16/6127	13/6138	1,24 (0,60- 2,58)
Patiënten zonder inhalatiecorticoïden	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10- 5,22)</b>
<b>Sterfte in verband met astma</b>			
Patiënten met inhalatiecorticoïden	4/6127	3/6138	1,35 (0,30- 6,04)
Patiënten zonder inhalatiecorticoïden	9/7049	0/7041	*

(\*=kan niet berekend worden omdat in de placebogroep geen enkel voorval is opgetreden. Het risico in vetjes is statistisch significant met een 95 %BI. De secundaire eindpunten in bovenstaande tabel waren statistisch significant voor de volledige populatie). De secundaire eindpunten voor het gecombineerd aantal sterfte of levensbedreigende voorvallen alle

oorzaken, voor sterfte alle oorzaken of voor hospitalisaties alle oorzaken was niet statistisch significant voor de volledige populatie.

### **Klinische studies met Seretide in COPD:**

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

	<b>Placebo N = 1 524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1 521</b>	<b>FP 500 N = 1 534</b>	<b>Seretide 50/500 N = 1 533</b>
Mortaliteit door eender welke oorzaak op 3 jaar				
Aantal sterftegevallen (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico uitgedrukt als HR vs placebo (BI) p-waarde	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06) 0,180	1,060 (0,89 ; 1,27) 0,525	0,825 (0,68 ;1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Relatief risico uitgedrukt als HR Seretide 50/500 vs bestanddelen (BI) p-waarde	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ;0,93) 0,007	N/A

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

Er werd een tendens tot beter overleven waargenomen bij personen behandeld met Seretide in vergelijking met placebo over een periode van 3 jaar; deze bereikt echter niet het statistisch significantieniveau van  $p \leq 0,05$ .

Het percentage patiënten dat tijdens de periode van 3 jaar overleed door oorzaken in verband met COPD bedroeg 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor Seretide.

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

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

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 doden 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 ;  $p = 0,248$ ).

Serevent Diskus 50 microgram/dosis bevat geen drijfgas met fluorkoolwaterstoffen. In deze vorm wordt de vrijstelling van de dosis aangedreven door eenvoudige inademing en is zelfs bij zwakke respiratoire debieten werkzaam.

Het is aanbevolen bij patiënten die moeilijk de vrijgave van de dosis en inademing kunnen coördineren.

Elke dosis zit vervat in een individueel blisternapje en wordt vrijgesteld op het ogenblik van de inhalatie; dit verzekert de toediening van regelmatige dosissen van een stabiel actief bestanddeel, niet aangetast door vochtigheid.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Omdat salmeterol lokaal werkt ter hoogte van de luchtwegen, is er geen verband tussen de plasmaspiegels en het therapeutisch effect.

Daarnaast zijn weinig gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van salmeterol omdat de maximale plasmaspiegels na inhalatie zeer laag zijn (gelijk aan of lager dan 200pg/ml), technisch moeilijk te meten hoeveelheden.

In een placebogecontroleerde, crossoverstudie van geneesmiddeleninteracties bij 15 gezonde proefpersonen resulteerde concomiterende toediening van salmeterol (inhalatie van 50 mcg tweemaal per dag) en ketoconazol, een CYP3A4-remmer, (400 mg eenmaal per dag per os) gedurende 7 dagen in een significante stijging van de plasmablootstelling aan salmeterol (1,4-maal de maximale plasmaconcentratie en 15-maal de oppervlakte onder de curve). Er werd geen verdere accumulatie van salmeterol waargenomen bij herhaalde toediening . Drie proefpersonen werden uit de studie gehaald wegens een verlenging van het QT-interval of optreden van hartkloppingen met sinustachycardie tijdens concomiterende toediening van salmeterol en ketoconazol. Bij de resterende 12 proefpersonen had concomiterende toediening van salmeterol en ketoconazol geen klinisch significant effect op de hartfrequentie, het serumkalium of de duur van het QT-interval (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Na regelmatig gebruik van salmeterolxinafoaat kan men vaststellen dat xinafoëzuur in de algemene bloedcirculatie een "steady state" concentratie bereikt in de grootteorde van 100ng/ml. Deze concentraties, 1000 keer lager dan de in "steady state" waargenomen spiegels in toxicologiestudies, hebben geen enkel schadelijk effect, zelfs niet na meer dan 12 maanden behandeling bij de mens.

Een in-vitro studie heeft aangetoond dat salmeterol sterk wordt gemetaboliseerd tot -hydroxysalmeterol (alifatische oxidatie) door cytochroom P450 3A4 (CYT3A4). In een studie met herhaalde toediening van salmeterol en erytromycine bij gezonde vrijwilligers werden geen klinisch significante veranderingen gezien van de farmacodynamische effecten van erytromycine in een dosering van 500 mg driemaal per dag. In een studie naar de interactie tussen salmeterol en ketoconazol werd daarentegen een significante stijging van de plasmablootstelling aan salmeterol gezien (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In reproductiestudies bij dieren werden bij toediening van zeer hoge doses bepaalde effecten op de foetus waargenomen die typisch zijn voor bèta-2-mimetica.

Salmeterolxinafoaat veroorzaakte geen genotoxische effecten in studies op prokaryote of eukaryote celsystemen *in vitro* of *in vivo* bij ratten.

In langetermijnstudies met salmeterolxinafoaat werden benigne tumoren van de gladde spieren van het mesovarium van ratten en de baarmoeder bij muizen waargenomen. Die effecten zijn speciesspecifiek en hebben geen klinische impact.

Er werd geen effect waargenomen op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die per os werden behandeld met salmeterolxinafoaat in een dosering tot 2 mg/kg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat (kan sporen van melkeiwitten bevatten).

### **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**

Strip met 60 dosissen, geïntegreerd in de Diskus.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN DE DISKUS**

### Beschrijving van de Diskus

De Diskus bevat 60 dosissen inhalatiepoeder. Een teller duidt het aantal overblijvende dosissen aan. De laatste 5 dosissen verschijnen in het rood om er de aandacht op te vestigen dat de Diskus bijna leeg is.

De Diskus is voorzien van een deksel dat het mondstuk beschermt. Door het overhalen van het hendeltje opent men een blister die het poeder bevat.

### Gebruiksklaar maken van de Diskus

1. Het openen van de Diskus: Neem de Diskus in de ene hand en draai met de andere hand het beweegbare gedeelte opzij door de duim in de uitholling te plaatsen tot er een klik te horen is.
2. Hou de Diskus met het mondstuk naar u gericht. Haal het hendeltje zo ver mogelijk over (u hoort een klik). De Diskus is nu klaar voor gebruik.
3. Elke keer het hendeltje overgehaald wordt, is de dosis aangegeven op de teller klaar voor inademing.

Let er op het hendeltje niet nodeloos over te halen want hierbij wordt telkens een dosis actief produkt vrijgesteld.

### Gebruik van de diskus

4. Hou de Diskus ver van de mond verwijderd.
5. Adem zo diep mogelijk uit (niet in de Diskus uitademen).
6. Breng het mondstuk van de Diskus naar de mond en omklem het met de lippen.
7. Adem in langs de mond, zo kort en krachtig mogelijk.
8. Verwijder de Diskus van de mond.
9. Hou de adem ongeveer 10 seconden in en adem nadien langzaam uit.
10. Het is mogelijk dat u het poeder op uw tong niet kunt proeven of voelen, zelfs niet als u de Diskus op de juiste manier heeft gebruikt.

### Na gebruik van de Diskus

11. Sluit de Diskus door het beweegbare gedeelte over het mondstuk naar u toe te draaien.
12. Hierdoor keert het hendeltje automatisch terug naar zijn uitgangspositie en wordt weer op nul gezet. De Diskus is weer gebruiksklaar voor een volgende toediening.

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

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

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

BE182664

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/4/1997

Datum van laatste verlenging: 20/10/2003

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST : 11/2023**

Goedkeuring: 12/2023