

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/250 microgram

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/250 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram

Elke afzonderlijke inhalatie geeft een toegediende dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 47 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 92 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een vooraf afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 100 microgram fluticasonpropionaat.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/250 microgram

Elke afzonderlijke inhalatie geeft een toegediende dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 45 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 229 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een vooraf afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke toegediende dosis bevat ongeveer 13 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Voorgevormd plastic inhalatieapparaat dat een foliestrip bevat met 60 regelmatig verdeelde blistervakjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2 -agonist en inhalatiecorticosteroïd) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten van wie de aandoening onvoldoende onder controle is met een corticosteroïd per inhalatie en een kortwerkende β_2 -agonist, die “indien nodig” wordt gebruikt
- of
- bij patiënten van wie de aandoening al onder controle is met de inhalatie van een corticosteroïd en langwerkende β_2 -agonist

N.B.: De Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstig astma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten moeten erop worden gewezen dat Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex dagelijks moet worden gebruikt voor een optimaal effect, ook in klachtenvrije perioden.

Patiënten moeten onder regelmatige controle van een arts staan, zodat de dosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt. **De dosering moet getitreerd worden naar de laagst mogelijke dosering waarop effectieve controle van de symptomen gewaarborgd blijft. Wanneer de symptomen onder controle gehouden worden met tweemaal daags de laagst beschikbare sterkte van de combinatie, kan als volgende stap van de behandeling een test met alleen het corticosteroid per inhalatie overwogen worden.** Als alternatief kan de dosering voor patiënten die een langwerkende β_2 -agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex eenmaal daags, 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 een voorgeschiedenis van nachtelijke symptomen en toediening 's morgens wordt aanbevolen als de patiënt een voorgeschiedenis heeft van vooral symptomen overdag.

Patiënten moeten de sterkte van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat, aangepast aan de ernst van hun aandoening. Daarom moet, wanneer het gepast is om de dosering van een patiënt te titreren naar een hogere sterkte die niet beschikbaar is voor Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex, worden overgegaan op een ander geïnhaleerd combinatieproduct met salmeterol en fluticasonpropionaat met vaste dosis. In het geval dat een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de gepaste doseringen van de β_2 -agonist en/of het corticosteroid te worden voorgeschreven.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram

- tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat,

of

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/250 microgram

- tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat

Een korte proefperiode met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex kan overwogen worden als startonderhoudstherapie bij volwassenen en adolescenten met matig, persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijks symptomen, dagelijks gebruik van “noodmedicatie” en matige tot ernstige belemmering van luchtstroom), voor wie een snelle controle van astma essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen startdosis tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat. Zodra het astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar alleen een inhalatiecorticosteroid. Regelmatige controle is belangrijk als de behandeling van de patiënt geleidelijk wordt afgebouwd.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking met de inhalatie van alleen fluticasonpropionaat bij gebruik als startonderhoudstherapie wanneer een of twee criteria voor ernst van astma afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalatiecorticosteroiden voor de meeste patiënten de

eerste keus in de behandeling.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex is niet bedoeld als startonderhoudstherapie bij mild astma. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram is niet bedoeld voor volwassenen en kinderen met ernstig astma; het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstig astma eerst de geschikte dosering inhalatiecorticosteroïd vast te stellen, voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Speciale patiëntengroepen

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een verminderde nierfunctie aan te passen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening

Inhalatie.

Vereiste training

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moet op de juiste wijze worden gebruikt om een effectieve behandeling te bereiken. Alle patiënten moeten het advies krijgen om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de aanwijzingen voor gebruik, zoals beschreven in de bijsluiter, te volgen. Alle patiënten moeten door de voorschrijvende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden getraind hoe zij Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moeten gebruiken, vooral wanneer ze deze inhalator voor het eerst gebruiken. Dit is om te verzekeren dat ze begrijpen hoe ze de inhalator op de juiste wijze moeten gebruiken.

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex volgt drie eenvoudige stappen, die hieronder worden beschreven:

1. De inhalator wordt geopend door de rode veiligheidsvergrendeling omlaag te drukken en gebruiksklaar gemaakt door de lichtroze (voor sterkte 50/100 microgram) of roze (voor sterkte 50/250 microgram) zachte dop van het mondstuk te schuiven tot een 'klik' hoorbaar is.
2. Het mondstuk dient in de mond geplaatst te worden en omsloten te worden met de lippen. De dosis kan nu geïnhaleerd worden via de inhalator door constant en diep in te ademen. De inhalator wordt vervolgens uit de mond genomen en de patiënt moet de adem ongeveer 10 seconden inhouden, of zolang als comfortabel is.
3. De patiënt moet dan worden verteld om rustig uit te ademen en de dop van de inhalator terug te schuiven totdat een 'klik' hoorbaar is.

Patiënten moeten ook het advies krijgen om hun mond nadien met water te spoelen en het water uit te spugen, en/of na het inhaleren de tanden te poetsen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex is niet bestemd voor de behandeling van acute astmasymptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. De patiënten moeten worden aangeraden hun inhalator voor het verlichten van een astma-aanval altijd binnen handbereik te hebben.

Patiënten mogen niet met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex beginnen tijdens een exacerbatie of wanneer er sprake is van een significante verslechtering of een acute achteruitgang van hun astma.

Ernstige astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex. De patiënten moet worden verzocht met de medicatie door te gaan, en medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of erger worden nadat met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex wordt gestart.

Toenemende behoefte aan het gebruik van aanvalsmedicatie (kortwerkende bronchusverwijders) of afgenomen respons op de aanvalsmedicatie duiden op een verlies van de controle over het astma. De patiënt moet in dat geval opnieuw geëvalueerd worden door een arts.

Bij een plotseling en toenemend verlies van de controle over het astma kan een levensbedreigende situatie ontstaan en moet de patiënt direct worden onderzocht door een arts. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroïden in overweging worden genomen.

Als de astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagst werkzame dosis van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Staken van de behandeling

De behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, vanwege het risico op exacerbatie. De therapie moet onder toezicht van een arts worden neergetitreerd.

Opletten bij bepaalde ziekten

Net als bij andere behandelingen met inhalatiecorticosteroïden is voorzichtigheid geboden bij behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex van patiënten met een actieve of latente longtuberculose en mycotische, virale of andere luchtweginfecties. Indien geïndiceerd moet direct een geschikte behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten

Zelden kan Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken, zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriumfibrilleren, en een milde voorbijgaande reductie in serumkalium bij hoge therapeutische doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen, bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose en ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten die neigen tot lage serumkaliumwaarden.

Hyperglykemie

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

Paradoxe bronchospasmen

Net zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen er paradoxale bronchospasmen optreden, die gepaard gaan met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxe bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten direct worden behandeld. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet met een andere therapie worden begonnen.

β_2 -adrenoreceptoragonisten

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met β_2 -agonisten, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn, zijn gemeld maar zijn van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling.

Hulpstoffen

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Systemische corticosteroïdeffecten

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroïd 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 Cushing-syndroom, cushingoïde verschijnselen, bijnierschorsuppressie, afname van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie onder het hiernavolgende subkopje *Pediatrische patiënten* voor informatie over de systemische effecten van geïnhaleerde corticosteroïden bij kinderen en adolescenten). **Het is om deze reden belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en dat de dosering van het geïnhaleerde corticosteroïd wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij het astma onder controle blijft.**

Bijnierfunctie

Langdurige behandeling van patiënten met een hoge dosering corticosteroïd per inhalatie kan resulteren in onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval. Zeer zelden is onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval beschreven bij doses van fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1.000 microgram. Situaties die mogelijk een acute bijnieraanval veroorzaken zijn o.a. trauma, operatie, infectie en elke snelle reductie van de dosering. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen omvatten: anorexie, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of electief operatief ingrijpen dient te worden overwogen of een toediening van een aanvullend systemisch corticosteroïd nodig is.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zal de behoefte aan orale corticosteroïden minimaal zijn, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroïden zijn behandeld, kan de bijnierschorsfunctie gedurende langere tijd onderdrukt zijn. Daarom moeten deze patiënten met speciale zorg worden behandeld en moet de bijnierschorsfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Ook patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen corticosteroïden toegediend kregen, kunnen dit risico lopen. Er dient altijd rekening te worden gehouden met het risico van een resterende 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 procedure wordt ondergaan.

Interacties met andere geneesmiddelen

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

Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol verhoogt de systemische blootstelling aan salmeterol significant. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers dient daarom te worden vermeden, tenzij de voordelen van de salmeterolbehandeling opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico van systemische bijwerkingen (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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β -adrenerge blokkers kunnen de effecten van salmeterol verzwakken of tegenwerken. Gelijktijdig gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex met zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met β_2 -agonisten kan resulteren in potentieel ernstige hypokaliëmie. Er wordt in het bijzonder voorzichtigheid aangeraden in geval van acuut, ernstig astma, aangezien dit effect kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, 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 interacties van fluticasonpropionaat met andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk zijn.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat, verhoogde ritonavir 100 mg tweemaal daags (een zeer krachtige cytochroom-CYP3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat een veelvoud van honderd keer, resulterend in opvallend gereduceerde cortisol-serumconcentraties.

Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaat-plasmaspiegels wordt verwacht. Cushing-syndroom en bijnierschorsuppressie zijn beschreven. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico van systemische glucocorticoïdbijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer

ketoconazol de blootstelling aan fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150 %. Dit resulteerde in een grotere reductie van de plasmaconcentratie van cortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere sterke CYP3A4-remmers, zoals itraconazol- en cobicistat-bevattende middelen, en matig sterke CYP3A4-remmers zoals erytromycine, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaatblootstelling en het risico van systemische bijwerkingen. Combinaties moeten worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen; in dit geval moeten patiënten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdbijwerkingen.

Salmeterol

Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 milligram oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram tweemaal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zeven dagen, resulteerde in een significante toename in plasma-salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} 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 met ketoconazol verhoogde niet de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol en verhoogde niet de accumulatie van salmeterol bij herhaalde dosering.

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 erytromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram tweemaal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen, resulteerde in een kleine maar statistisch niet-significante toename in salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erytromycine is niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij mensen. Uit dierenonderzoeken bleken echter geen effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Uit een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) blijkt geen misvormende of feto/neonatale toxiciteit van salmeterol en fluticasonpropionaat. Uit dierenonderzoeken is reproductietoxiciteit na toediening van β_2 -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex door zwangere vrouwen mag 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.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden genomen of de borstvoeding of de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex wordt gestaakt na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen die worden geassocieerd met salmeterol/fluticasonpropionaat zijn hieronder beschreven per 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 klinische onderzoeksgegevens. De incidentie bij placebo is hierin niet meegenomen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	candidiasis van mond en keel	vaak
	slokdarmcandidiasis	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:	
	overgevoeligheidsreacties van de huid	soms
	angio-oedeem (voornamelijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem)	zelden
	respiratoire symptomen (dyspnoe)	soms
	respiratoire symptomen (bronchospasmen)	zelden
	anafylactische reacties inclusief anafylactische shock	zelden
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom, cushingoïde verschijnselen, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid	zelden ²
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hyperglykemie	soms ²

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Psychische stoornissen	angst	soms
	slaapstoornissen	soms
	gedragsveranderingen, inclusief psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	zelden
	depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak ¹
	tremor	soms
Oogaandoeningen	cataract	soms
	glaucoom	zelden ²
	wazig zien	niet bekend ²
Hartaandoeningen	palpitaties	soms
	tachycardie	soms
	hartaritmieën (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	zelden
	atriumfibrilleren	soms
	angina pectoris	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	keelirritatie	vaak
	heesheid/dysfonie	vaak
	paradoxe bronchospasmen	zelden ²
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierkrampen	vaak
	artralgie	vaak
	myalgie	vaak

¹ Bij placebo gerapporteerd als vaak

² Zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van β_2 -agonistbehandeling, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn, zijn beschreven, maar neigen voorbijgaand te zijn en te reduceren bij regelmatige behandeling.

Zoals bij andere geïnhaleerde behandelingen kunnen paradoxe bronchospasmen voorkomen met een onmiddellijke toename in piepende ademhaling en kortademigheid na gebruik. Paradoxe bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien noodzakelijk moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Door de fluticasonpropionaatcomponent kan bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en keel en, zelden, van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis kunnen worden verlicht door na het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex de mond te spoelen met water en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis van de mond en keel kan worden behandeld met lokale antimycotische therapie, terwijl de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex kan worden voortgezet.

Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische effecten omvatten Cushing-syndroom, cushingoïde verschijnselen, bijnierschorsuppressie 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex in klinische onderzoeken gerapporteerd. Beschikbare gegevens over overdoseringen met beide werkzame stoffen worden hieronder gegeven:

Salmeterol

De tekenen en symptomen van overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, toegenomen systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Indien de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex moet worden onderbroken door een overdosering van de β -agonistcomponent van het geneesmiddel, dan moet een adequate alternatieve corticosteroïdtherapie worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen, vandaar dat de serumkaliumgehalten gecontroleerd moeten worden. Kaliumsuppletie moet worden overwogen.

Fluticasonpropionaat

Acute overdosering: acute inhalatie van doses fluticasonpropionaat ver boven de aanbevolen 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 geïnhaald fluticasonpropionaat: de bijnierschorsreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemisch corticosteroïd kan noodzakelijk zijn. Wanneer dit is gestabiliseerd, moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroïd in de aanbevolen dosering worden voortgezet. Zie rubriek 4.4: risico van bijnierschorsuppressie.

Bij zowel gevallen van acute als van chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een

verschillend werkingsmechanisme hebben. De respectieve werkingsmechanismen van beide werkzame stoffen worden hieronder beschreven:

Salmeterol:

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) β_2 -adrenoreceptoragonist, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langdurige bronchodilatatie van ten minste 12 uur, hetgeen langer is dan bij de conventionele kortwerkende β_2 -agonisten in de aanbevolen doseringen.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat, dat per inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend, heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroidwerking in de longen. Dit resulteert in een reductie van symptomen en exacerbaties van het astma met minder bijwerkingen dan bij systemisch toegediende corticosteroiden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De onderzoeken die hieronder worden beschreven (GOAL en SMART) werden uitgevoerd met dezelfde vaste dosiscombinatie(s) salmeterol/xinafoaat en fluticasonpropionaat, maar onderzochten een eerder toegelaten product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex.

Klinische studies met Salmeterol/Fluticasonpropionaat bij astma

In een 12-maanden-durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3.416 volwassen en adolescente patiënten met persisterend astma werden de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat *versus* een inhalatiecorticosteroid alleen (fluticasonpropionaat) vergeleken. Dit om te bepalen of de doelstellingen van astmamanagement haalbaar waren. De behandeling werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat *totale astmacontrole*** werd verkregen of totdat de hoogste dosering van het bestudeerde geneesmiddel werd bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmacontrole bereikten met salmeterol/fluticasonpropionaat dan patiënten behandeld met inhalatiecorticosteroiden (ICS) alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroiddosis.

*Well controlled asthma** (goede astmacontrole) werd sneller bereikt met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met alleen ICS. De behandelingstijd voor 50 % van de patiënten om de eerste individuele *well controlled* week te bereiken was 16 dagen voor salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van steroid-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele *well controlled* week 16 dagen in de salmeterol/fluticasonpropionaat-behandeling vergeleken met 23 dagen volgend op de behandeling met ICS.

De samenvatting van de studieresultaten toonde aan:

Percentage patiënten dat Well Controlled (WC)* en Totally Controlled (TC) Asthma** bereikte in 12 maanden				
Prestudiebehandeling	salmeterol/fluticasonpropionaat		fluticasonpropionaat	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen SABA= kortwerkende bronchusverwijders)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lage ICS-dosering (≤ 500 microgram BDP (beclometasondipropionaat) of equivalent/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %

Matige ICS-dosering (> 500 tot 1.000 microgram BDP (beclometasondipropionaat) of equivalent/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gepoolde resultaten over de 3 behandelings-niveaus	71 %	41 %	59 %	28 %

*WC: *Well controlled asthma* (goede astmacontrole): minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als “symptomen gedurende een korte periode van de dag”), minder dan of gelijk aan 2 dagen SABA-gebruik en minder dan of gelijk aan 4 gebeurtenissen per week, groter dan of gelijk aan 80 % van de voorspelde ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en bijwerkingen waardoor de medicatie moest worden aangepast.

**TC: *Total control of asthma* (totale astmacontrole): geen symptomen, geen SABA-gebruik, groter dan of gelijk aan 80 % van voorspelde ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

De resultaten van deze studie suggereren dat men salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram tweemaal daags in overweging kan nemen als start-onderhoudstherapie bij patiënten met matig, persisterend astma, voor wie een snelle controle van astma essentieel is (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallele groepsstudie bij 318 patiënten (≥ 18 jaar) met persisterend astma werden gedurende twee weken de veiligheid en de verdraagbaarheid na toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosering) salmeterol/fluticasonpropionaat geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat het verdubbelen van het aantal inhalaties van elke sterkte salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen in vergelijking met één inhalatie tweemaal daags, resulteerde in een lichte stijging van bijwerkingen gerelateerd aan β -agonisten (tremor; 1 patiënt [1 %] *versus* 0, palpaties; 6 [3 %] *versus* 1 [<1 %], spierkrampen; 6 [3 %] *versus* 1 [<1 %]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroïden (bijv. orale candidiasis; 6 [6 %] *versus* 16 [8 %], heesheid; 2 [2 %] *versus* 4 [2 %]). Indien verdubbeling van de dosering salmeterol/fluticasonpropionaat door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende kortdurende (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroïdentherapie vereisen, moet een lichte toename in bijwerkingen gerelateerd aan β -agonisten worden meegewogen.

Astma

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) was een 28-weken-durende Amerikaanse studie waarin de veiligheid van salmeterol vergeleken met placebo, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling van volwassenen en adolescenten, werd geëvalueerd. Alhoewel er geen significante verschillen waren in het primaire eindpunt van het gecombineerde aantal luchtweg-gerelateerde sterfgevallen en luchtweg-gerelateerde levensbedreigende ervaringen, vertoonde de studie een significante toename in astma-gerelateerde sterfgevallen bij patiënten die salmeterol kregen (13 sterfgevallen bij 13.176 patiënten die met salmeterol zijn behandeld *versus* 3 sterfgevallen bij 13.179 patiënten die met placebo zijn behandeld). De studie was niet ontworpen om de impact te beoordelen van het gebruik van gelijktijdig gebruikte corticosteroïden, en slechts 47 % van de personen meldde ICS-gebruik bij de start van de deelname.

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

Er zijn twee multicenter onderzoeken van 26 weken uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van salmeterol-fluticasonpropionaat te vergelijken met alleen fluticasonpropionaat (FP). Eén onderzoek vond plaats bij volwassenen en adolescenten (AUSTRI-onderzoek) en het andere bij pediatrie personen van 4-11 jaar (VESTRI-onderzoek). Voor beide onderzoeken hadden de geïncludeerde personen mild tot ernstig aanhoudend astma met een voorgeschiedenis van astma-gerelateerde opname in een ziekenhuis of een astma-exacerbatie in het voorgaande jaar. Het primaire doel van elk onderzoek was om te bepalen of het toevoegen van LABA aan de ICS-therapie

(salmeterol-FP) niet inferieur was aan ICS (FP) alleen in termen van het risico op ernstige astma-gerelateerde gebeurtenissen (astma-gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundair werkzaamheidsdoel van deze onderzoeken was om te evalueren of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was aan ICS-behandeling alleen (FP) in termen van ernstige astma-exacerbatie (gedefinieerd als verergering van astma waarvoor gedurende ten minste 3 dagen systemische corticosteroïden nodig waren of een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulp vanwege astma waarvoor systemische corticosteroïden nodig waren).

In totaal werden respectievelijk 11.679 en 6.208 personen gerandomiseerd en behandeld in de AUSTRI- en VESTRI-onderzoeken. Voor het primaire veiligheidseindpunt werd non-inferioriteit bereikt voor beide onderzoeken (zie de tabel hieronder).

Ernstige astma-gerelateerde gebeurtenissen in de 26 weken durende AUSTRI- en VESTRI-onderzoeken

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP alleen (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP alleen (n = 3.101)
Samengesteld eindpunt (astma-gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie of overlijden)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP hazardratio (95 % BI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Overlijden	0	0	0	0
Astma-gerelateerde ziekenhuisopname	34	33	27	21
Endotracheale intubatie	0	2	0	0

^a Indien het resterende bovenste 95 % BI geschat voor het relatieve risico minder was dan 2,0 dan was de conclusie non-inferioriteit.

^b Indien het resterende bovenste 95 % BI geschat voor het relatieve risico minder was dan 2,675 dan was de conclusie non-inferioriteit.

Voor het secundaire werkzaamheidseindpunt, werd in beide onderzoeken reductie in tijd tot eerste astma-exacerbatie waargenomen voor salmeterol-FP vergeleken met FP; echter alleen AUSTRI vertoonde statistische significantie:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP alleen (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP alleen (n = 3.101)
Aantal personen met een astma-exacerbatie	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP hazardratio (95 % BI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pediatrische patiënten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2). De onderzoeken die hieronder worden beschreven werden uitgevoerd met een eerder toegelaten product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex.

In onderzoek SAM101667 bij 158 kinderen van 6 tot 16 jaar oud met symptomatisch astma is de combinatie salmeterol/fluticasonpropionaat even effectief als het verdubbelen van de dosering fluticasonpropionaat met betrekking tot symptoomcontrole en longfunctie. Dit onderzoek was niet opgezet om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

In een 12-weken-durend onderzoek bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud [n = 257] behandeld met ofwel salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 of tweemaal daags 50 microgram salmeterol + 100 microgram fluticasonpropionaat, ervoer men in beide behandelarmen een 14 % toename in de piekuitademsnelheid naast verbeteringen in de symptoomscore en noodsalbutamolgebruik. Er waren geen verschillen tussen de beide behandelarmen. Er waren geen verschillen in veiligheidsparameters tussen de twee behandelarmen.

In een 12-weken-durend onderzoek bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud [n = 203] gerandomiseerd in een parallelgroeponderzoek met aanhoudend astma en die symptomatisch bleven op geïnhaleerde corticosteroiden was veiligheid het primaire doel. De kinderen kregen ofwel salmeterol/fluticasonpropionaat (50/100 microgram) of tweemaal daags alleen fluticasonpropionaat (100 microgram). Twee kinderen op salmeterol/fluticasonpropionaat en 5 kinderen op fluticasonpropionaat staakten hun deelname vanwege verergering van het astma. Na 12 weken had geen van de kinderen in beide behandelarmen een abnormaal lage 24-uurs urinecortisol excretie. Er waren geen andere verschillen in veiligheidsprofiel tussen de beide behandelarmen.

Geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten bij astma tijdens de zwangerschap

Een observationeel retrospectief epidemiologisch cohortonderzoek waarin gebruik werd gemaakt van elektronische gezondheidsgegevens uit het Verenigd Koninkrijk werd uitgevoerd om het risico te evalueren op MCM's (*Major Congenital Malformations*, ernstige aangeboren malformaties) na blootstelling in het eerste trimester aan geïnhaleerd FP alleen en salmeterol-FP ten opzichte van niet-FP-bevattende ICS. In dit onderzoek werd geen placebo-vergelijking opgenomen.

Binnen het astma-cohort van 5.362 in het eerste trimester aan geïnhaleerde corticosteroiden (ICS) blootgestelde zwangerschappen, werden 131 gediagnosticeerde MCM's geïdentificeerd; 1.612 (30 %) waren blootgesteld aan FP of salmeterol-FP waarvan er 42 gediagnosticeerde MCM's werden vastgesteld. De aangepaste odds-ratio voor MCM's gediagnosticeerd met 1 jaar bedroeg 1,1 (95 % BI: 0,5-2,3) voor blootgesteld aan FP vs. niet aan FP-bevattende ICS blootgestelde vrouwen met matig astma en 1,2 (95 % BI: 0,7-2,0) voor vrouwen met aanzienlijk tot ernstig astma. Er werd geen verschil in risico's van de MCM's geïdentificeerd na een eerste trimester blootstelling aan alleen FP *versus* salmeterol-FP. De absolute risico's van MCM over alle gradaties van ernst van astma varieerde van 2,0 tot 2,9 per 100 FP-blootgestelde zwangerschappen, wat vergelijkbaar is met resultaten uit een onderzoek met 15.840 zwangerschappen die niet waren blootgesteld aan astmabehandelingen in de General Practice Research Database (2,8 MCM-gebeurtenissen 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 therapeutische effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens over salmeterol beschikbaar vanwege de technische problemen bij het bepalen van de zeer lage (ongeveer 200 picogram /ml of lager) plasmaspiegels van de werkzame stof die na een geïnhaleerde therapeutische doses worden bereikt.

Fluticasonpropionaat

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

Absorptie

Systemische absorptie vindt voornamelijk plaats in 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

aan 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 geïnhalerde dosis.

Distributie

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekarakteriseerd door hoge plasmaklaring (1.150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8 uur. Plasma-eiwitbinding is 91 %.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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 onveranderde werkzame stof.

Pediatrische patiënten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. De onderzoeken die hieronder worden beschreven werden uitgevoerd met een eerder toegelaten product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex.

In een farmacokinetische populatie-analyse met gebruik van gegevens uit 9 gecontroleerde klinische onderzoeken met verschillende inhalatieapparaten (droogpoederinhalator, dosisinhalator) waaraan 350 patiënten van 4 tot 77 jaar oud met astma deelnamen (174 patiënten van 4 tot 11 jaar oud) werd een hogere systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat na behandeling met de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 gezien in vergelijking met de droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat 100.

Ratio van de geometrische gemiddelden [90 % BI] voor de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat vs. de droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat. Vergelijking bij kinderen en adolescenten/volwassen populaties

Behandeling (test vs. ref)	Populatie	AUC	C_{max}
Droogpoederinhalator met salmeterol/ fluticasonpropionaat 50/100 Droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat 100	kinderen (4 - 11 jr)	1,20 [1,06 - 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]
Droogpoederinhalator met salmeterol/ fluticasonpropionaat 50/100 Droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat 100	adolescenten/ volwassenen (≥ 12 jr)	1,52 [1,08 - 2,13]	1,52 [1,08 - 2,16]

Het effect van 21 dagen behandeling met een inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat 25/50 microgram (tweemaal daags 2 inhalaties met of zonder een voorzetkamer) of een droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram (tweemaal daags 1 inhalatie) werd bij 31 kinderen van 4 tot 11 jaar met mild astma geëvalueerd. Systemische blootstelling aan salmeterol was vergelijkbaar voor de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat,

de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat met voorzetkamer en de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat (respectievelijk 126 pg uur/ml [95 % BI: 70; 225], 103 pg uur/ml [95 % BI: 54; 200] en 110 pg uur/ml [95 % BI: 55; 219]). De systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat was vergelijkbaar voor de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat met voorzetkamer (107 pg uur/ml [95 % BI: 45,7; 252,2]) en de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat (138 pg uur/ml [95 % BI: 69,3; 273,2]), maar lager voor de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat (24 pg uur/ml [95 % BI: 9,6; 60,2]).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Uit reproductiestudies met proefdieren is gebleken dat glucocorticosteroiden malformaties teweegbrengen (gespleten gehemelte, skelet-malformaties). Deze waarnemingen in experimenten met proefdieren lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik met 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 achterhoofd waargenomen bij ratten bij doseringen die geassocieerd worden met bekende glucocorticosteroid-abnormaliteiten. Noch salmeterolxinafoaat, noch fluticasonpropionaat heeft enig potentieel getoond voor genetische toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het inhalatiepoeder zit in een blisterverpakking (een voorgevormde, met aluminium/OPA/pvc-gecoate basis met afreekbare afdekfolie van PETP-film/papier/pvc). De blisterverpakking zit in een speciaal ontworpen, wit plastic inhalatieapparaat met een lichtroze (voor sterkte 50/100 microgram) of roze (voor sterkte 50/250 microgram), glijdende dop van het mondstuk met een rode veiligheidsvergrendeling.

De inhalator is verpakt in een driedubbel gelamineerde foliezak, bestaande uit een film van polyester/ADH/aluminium/ADH/polyethyleen.

De plastic hulpmiddelen zijn beschikbaar in kartonnen doosjes met daarin:

1 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex
of 2 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex
of 3 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex
of 10 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex bevat een poeder dat via inhalatie in de longen terechtkomt. Het cijfer op de teller van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex geeft aan hoeveel doses er nog over zijn. Raadpleeg de bijsluiter voor uitgebreide gebruiksinstructies.

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

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

Wellnex GmbH
Schillerstr. 2
D-89077 Ulm
Duitsland

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/100 microgram inhalatiepoeder,
voorverdeeld: RVG 122998

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Wellnex 50 microgram/250 microgram inhalatiepoeder,
voorverdeeld: RVG 123002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning 1 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 8 juli 2020