

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen 50 microgram/250 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen 50 microgram/500 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorverdeelde dosis Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen bevat

50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat.

50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect:

50 microgram/250 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld: 24.677 mg lactose per dosis.

50 microgram/500 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld: 24.427 mg lactose per dosis.

Voor de volledige lijst van **hulpstoffen**, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit poeder.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen bevat twee geneesmiddelen verpakt in twee blisterverpakkingen die één enkele dosis bevatten (dubbel blisterverpakkingen) die zijn opgeslagen in de Elpenhaler inhalator.

Iedere dosis is voorverdeeld in één dubbele blisterverpakking.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen is uitsluitend geïndiceerd voor volwassenen.

#### Astma

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling van astma wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende bèta-2-agonist en geïnhaleerde corticosteroiden) geschikt wordt bevonden:

- Patiënten die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en een kortwerkende bèta-2-agonist voor inhalatie die 'indien nodig' wordt gebruikt.

of

- Patiënten die onder controle zijn met geïnhalede corticosteroïden en langwerkende bèta-2-agonisten.

#### Chronische Obstructieve Pulmonaire aandoening (COPD)

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met een FEV<sub>1</sub> <60% van de voorspelde normale waarde (pre-bronchodilatator) en een voorgeschiedenis van herhaaldelijke exacerbaties met significante symptomen, ondanks regelmatig gebruik van een bronchodilatator.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

Toediening: gebruik via inhalatie.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen dagelijks gebruikt dient te worden voor een optimaal effect, óók tijdens klachtenvrije perioden.

Patiënten dienen regelmatig door hun arts gecontroleerd te worden zodat de sterkte van de ontvangen Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen optimaal blijft en uitsluitend op medisch advies wordt gewijzigd. **De dosering dient te worden getitreerd naar de laagst mogelijke dosering waarbij een effectieve controle van de symptomen blijft gehandhaafd. Wanneer symptoombeheersing blijft gehandhaafd door het twee maal daags toedienen van de laagst beschikbare sterkte van de combinatie, kan de volgende stap een test met alleen het corticosteroïd per inhalatie zijn.** Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkende bèta-2-agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen eenmaal daags, wanneer dit naar het oordeel van de voorschrijvend arts, adequate controle van de aandoening biedt. Bij een eenmaal daagse dosering is het aanbevolen deze dosis 's avonds toe te dienen in geval van een voorgeschiedenis van nachtelijke symptomen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van symptomen gedurende de dag moet de dosis in de ochtend worden toegediend.

Patiënten dienen de sterkte van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen te krijgen voorgeschreven die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van de ziekte. Indien een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen vallen, dan dienen de gepaste doseringen van de bèta-2-agonist en/of het corticosteroïd te worden voorgeschreven.

Aanbevolen doses:

### Astma

Volwassenen

één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat twee maal daags.

of

één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat twee maal daags.

Een korte proefperiode met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen kan overwogen worden als initiële onderhoudsbehandeling bij volwassenen met matig persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse symptomen, dagelijks gebruik van noodmedicatie en een matige tot ernstige luchtstroombelemmering) voor wie snelle normalisatie van de aanval essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen aanvangsdosis twee maal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat. Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar gebruik van één inhalatiecorticosteroïd. Regelmatige controle van de patiënt tijdens het afbouwen is belangrijk.

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met fluticasonpropionaat per inhalatie bij gebruik als initiële onderhoudsbehandeling wanneer één of twee criteria voor ernst van astma afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden de eerstelijnsbehandeling voor de meeste patiënten. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen is niet bedoeld voor de initiële behandeling van milde astma. Salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/100 microgram sterkte is niet bedoeld voor volwassenen met ernstige astma: het wordt aanbevolen om de geschikte dosering van geïnhalede corticosteroïden vast te stellen voordat er een vaste combinatie wordt gebruikt door patiënten met ernstige astma.

Voor doseringen die niet kunnen worden bereikt met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen zijn er andere sterktes van geneesmiddelen met salmeterol/fluticason beschikbaar.

#### COPD

Volwassenen:

één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat twee maal daags.

#### *Speciale patiëntengroepen*

Het is niet nodig de dosering van ouderen of van patiënten met een nierfunctiestoornis aan te passen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat door patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### *Kinderen en adolescenten*

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen mag niet worden gebruikt door kinderen en adolescenten.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

#### Verslechtering van de ziekte

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen mag niet worden gebruikt om acute symptomen van astma te behandelen waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. Patiënten dienen te worden geadviseerd om de inhalator die wordt gebruikt voor verlichting van een acute astma-aanval te allen tijde bij de hand te hebben.

Patiënten mogen niet starten met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen tijdens een exacerbatie, bij een aanzienlijke achteruitgang of bij een acute verslechtering van astma.

Er kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden tijdens de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen. Patiënten dienen te worden verzocht de behandeling voort te zetten, maar wel medisch advies in te winnen wanneer de astmasymptomen niet beheersbaar blijven of verergeren nadat met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen werd gestart.

Toenemende vereisten voor het gebruik van verlichtende medicatie (kortwerkende bronchusverwijders) of een verminderde respons op verlichtende medicatie duiden op een verslechtering van de beheersbaarheid. De patiënt dient in dat geval opnieuw geëvalueerd te worden door een arts.

Door een plotselinge en progressieve verslechtering in de beheersing van astma kan een levensbedreigende situatie ontstaan en dient de patiënt onmiddellijk een medisch onderzoek moet ondergaan. Een hogere dosis corticosteroiden dient in overweging te worden genomen.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn kan worden overwogen om geleidelijk de dosis Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen te verlagen. Regelmatige controle van de patiënt tijdens het afbouwen is belangrijk. De laagst effectieve dosis Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen dient te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met COPD die last hebben van exacerbaties, wordt meestal een behandeling met systemische corticosteroiden geïndiceerd en daarom moeten patiënten worden geïnstrueerd medische hulp te zoeken als hun symptomen verslechteren bij het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen.

De behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen mag niet plotseling worden gestaakt door astma-patiënten gezien het risico op exacerbatie. De behandeling moet geleidelijk afgebouwd worden onder toezicht van een arts. Voor patiënten met COPD kan het staken van de behandeling ook gepaard gaan met symptomatische destabilisatie en dient onder toezicht van een arts te gebeuren.

Zoals bij alle inhaleerbare geneesmiddelen die corticosteroiden bevatten moet Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose en fungale, virale of andere luchtweginfecties. Indien geïndiceerd moet meteen een passende behandeling worden gestart.

#### Cardiovasculaire effecten

Zeldzaam kan Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen bij hoge doseringen hartritmestoornissen veroorzaken zoals bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie, extrasystolen, atriumfibrilleren en een milde voorbijgaande daling van de serumkaliumspiegel. Daarom moet Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten die neigen tot een lage serumkaliumspiegel.

#### Hyperglykemie

Zeer zelden zijn verhoogde bloedsuikerspiegels beschreven (zie rubriek 4.8) en dit moet in overweging worden genomen wanneer dit geneesmiddel aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus wordt voorgeschreven.

### Paradoxe bronchospasme

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 bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen dient dan onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt moet onderzocht worden en indien nodig moet er een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Er zijn farmacologische bijwerkingen van een behandeling met bèta-2-agonisten (zoals tremor, palpitations en hoofdpijn) gemeld, maar deze zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een reguliere behandeling.

### Hulpstoffen

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen bevat lactose. De hoeveelheid veroorzaakt doorgaans geen problemen bij personen met lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

### Systemische bijwerkingen van corticosteroiden

Systemische bijwerkingen kunnen bij ieder geïnhaald corticosteroid optreden, vooral bij gebruik van hoge doseringen gedurende lange perioden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend kleiner dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn Cushing's syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, afname van de minerale botdichtheid, cataract, glaucoom en minder vaak, een scala psychische- of gedragsproblemen waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst en depressie of agressie (in het bijzonder bij kinderen). **Het is daarom belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en de dosering van het geïnhaald corticosteroid wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering waarbij een effectieve beheersing van astma gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot onderdrukking van de bijnierfunctie en tot een acute bijniercrisis. Zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijniercrisis zijn ook beschreven bij doses fluticasonpropionaat tussen 500 en 1000 microgram. Situaties die mogelijk een acute bijniercrisis veroorzaken zijn onder meer trauma, een chirurgische ingreep, een infectie of iedere snelle vermindering van de dosering. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen o.m. bestaan uit: anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en toevallen. Aanvullende systemische corticosteroiden dienen te worden overwogen tijdens perioden van stress of bij chirurgisch ingrijpen.

Het voordeel van een behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie is de minimalisatie van behoefte aan orale steroïden, maar bij patiënten die overgestapt zijn van de behandeling met orale steroïden, kan de bijnierfunctie gedurende langere tijd onderdrukt zijn. Daarom moeten deze patiënten uiterst zorgvuldig worden behandeld en moet de bijnierschorsfunctie regelmatig worden gemonitord. Dit geldt ook voor patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen orale corticosteroiden nodig hadden. Het risico op een blijvend verminderde bijnierfunctie moet altijd in acht worden genomen in noodsituaties en in perioden van stress waarbij een passende behandeling met corticosteroiden moet worden overwogen. De mate van de verminderde bijnierfunctie vergt mogelijk specialistisch advies alvorens bepaalde procedures worden ondergaan.

Ritonavir kan de concentratie fluticasonpropionaat in plasma sterk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik vermeden worden, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt

opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïd-bijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere potente CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

#### Pneumonie bij patiënten met COPD

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

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie. Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

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

#### Interacties met krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol verhoogt de systemische blootstelling aan salmeterol significant. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers dient daarom vermeden te worden, tenzij de voordelen van de salmeterolbehandeling opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

#### Zichtstoornis

Zichtstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zicht of andere zichtstoornissen, moet worden overwogen om hem/haar bij een oogarts te laten onderzoeken op de mogelijke oorzaken, zoals cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

#### Pediatrische patiënten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen er ikke indiceret til børn og unge under 18 år.

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

Bèta-blokkers kunnen het effect van salmeterol afzwakken of tegenwerken. Zowel niet-selectieve als selectieve bèta-blokkers dienen vermeden te worden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met bèta-2-agonisten. Uiterste voorzichtigheid moet worden betracht bij acute ernstige astma, omdat dit effect kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-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 het darmkanaal en in de lever. Vandaar dat klinisch

significante geneesmiddeleninteracties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

Een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat, ritonavir (een zeer krachtige cytochroom CYP3A4-remmer) 100 mg twee maal daags verhoogde de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat enkele honderden malen, resulterend in opvallend verminderde cortisol-serumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaat-plasmaspiegels wordt verwacht. Gevallen van het syndroom van Cushing en bijniersuppressie zijn gemeld. De combinatie dient te worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische glucocorticoid-bijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogt de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling aan fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere reductie van plasmacortisol vergeleken met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers, zoals itraconazol en producten die cobicistat bevatten, en matige CYP3A-remmers, zoals erytromycine, wordt ook verwacht dat de systemische fluticasonpropionaat-blootstelling en het risico op systemische bijwerkingen verhoogd zal zijn. Combinaties moeten vermeden worden tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het potentieel hogere risico van systemische bijwerkingen van corticosteroiden; in dat geval moeten patiënten worden gemonitord op dergelijke bijwerkingen.

## **Salmeterol**

### **Krachtige CYP3A4-remmers**

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram twee maal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende 7 dagen, resulteerde in een significante stijging in plasma-salmeterolblootstelling (1,4-voudige  $C_{max}$  en 15-voudige AUC). Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van andere systemische effecten van salmeterol-behandeling (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een salmeterol- of ketoconazolbehandeling alleen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten op de bloeddruk, hartslag, bloedglucose- en bloedkaliumspiegels werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol verhoogde de eliminatie-halfwaardetijd van salmeterol niet. Er is ook geen verhoogde salmeterol-accumulatie waargenomen 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 salmeterol-behandeling. Er is waarschijnlijk een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, telithromycine, ritonavir).

### **Matige CYP 3A4-remmers**

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg oraal, driemaal daags) en salmeterol (50 microgram, tweemaal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende 6 dagen, resulteerde in een kleine, maar niet-significante toename in salmeterol-blootstelling (1,4-voudige  $C_{max}$  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 het effect in de mens beschikbaar. Er werden echter bij dieronderzoeken geen effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid aangetoond.

#### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsresultaten) duidt niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit in verband met salmeterol en fluticasonpropionaat. Dieronderzoeken hebben reproductieve toxiciteit aangetoond na toediening van bèta-2-adrenoreceptor-agonisten en glucocorticosteroiden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen aan zwangere vrouwen moet alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

De laagst werkzame dosering fluticasonpropionaat die nodig is voor een adequate astmabeheersing moet worden gebruikt bij de behandeling van zwangere vrouwen.

#### Borstvoeding

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

Onderzoek heeft aangetoond dat salmeterol, fluticasonpropionaat en hun metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing genomen worden om ofwel de borstvoeding stop te zetten of om de Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen-behandeling te staken. Daarbij moet rekening gehouden worden met zowel het voordeel van borstvoeding voor het kind als met het voordeel van de behandeling voor de moeder.

### **4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

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

### **4.8 Bijwerkingen**

Aangezien Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen dezelfde type en ernst van bijwerkingen worden verwacht, geassocieerd met elk van de componenten. Er zijn geen meldingen van extra bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee componenten.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met salmeterol/fluticasonpropionaat zijn hieronder vermeld, gerangschikt per systeemorgaanklasse en per frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) en niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden bepaald). De frequenties zijn verkregen uit klinische onderzoeksgegevens. De incidentie bij placebo werd buiten beschouwing gelaten.

Stelsel/Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en Parasitaire aandoeningen	Candidiasis van mond en keel	Vaak
	Pneumonie (bij COPD- patiënten)	Vaak <sup>1,3,5</sup>



	Bronchitis	Vaak <sup>1,3</sup>
	Oesofageale candidiase	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen: Cutane overgevoeligheidsreacties	Soms
	Angio-oedeem (voornamelijk in het gelaat en orofaryngeaal oedeem),	Zelden
	Respiratoire symptomen (dyspnoe)	Soms
	Respiratoire symptomen (bronchospasmen)	Zelden
	Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, Cushing-achtige kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraal-dichtheid	Zelden <sup>4</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak <sup>3</sup>
	Hyperglykemie	Soms <sup>4</sup>
Psychische stoornissen	Angst	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Gedragsveranderingen waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	Zelden
	Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak <sup>1</sup>
	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Cataract	Soms
	Glaucoom	Zelden <sup>4</sup>
	Zicht, wazig	Onbekend <sup>4</sup>
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
	Tachycardie	Soms
	Hartritmestoornissen (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Zelden
	Atriumfibrilleren	Soms
	Angina pectoris	Soms
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak <sup>2,3</sup>
	Geïrriteerde keel	Vaak
	Heesheid/dysfonie	Vaak
	Sinusitis	Vaak <sup>1,3</sup>
	Paradoxicale bronchospasmen	Zelden <sup>4</sup>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Kneuzingen	Vaak <sup>1,3</sup>

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen	Vaak
	Fracturen veroorzaakt door traumata	Vaak <sup>1,3</sup>
	Artralgie	Vaak
	Myalgie	Vaak

<sup>1</sup>Bij placebo gerapporteerd als Vaak

<sup>2</sup>Bij placebo gerapporteerd als Zeer vaak

<sup>3</sup>Gerapporteerd gedurende 3 jaar in een COPD-onderzoek

<sup>4</sup>Zie rubriek 4.4

<sup>5</sup>Zie rubriek 5.1

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van een bèta-2-agonist-behandeling zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn zijn wel beschreven, maar neigen van voorbijgaande aard te zijn en nemen bij regelmatig gebruik af.

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 bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen dient dan onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt moet onderzocht worden en indien nodig moet er een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Door het fluticasonpropionaat-component kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) in de mond en keel en, in zeldzame gevallen, de slokdarm optreden. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis in de mond en keel kunnen worden verlicht door de mond te spoelen met water en/of de tanden te poetsen na gebruik van het product. Symptomatische candidiasis in de mond en keel kan worden behandeld met lokale antimycotica, terwijl de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen voorgezet wordt.

#### Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische effecten omvatten Cushing's syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie en groeivertraging bij kinderen en jongvolwassenen (zie rubriek 4.4). Ook kunnen kinderen last krijgen van angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn uit klinische onderzoeken geen gegevens beschikbaar betreffende overdosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen, echter gegevens over overdosering met één van beide geneesmiddelen worden hieronder gegeven:

De verschijnselen en symptomen van overdosering van salmeterol zijn duizeligheid, verhoging van de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en hartkloppingen. Als de Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen-behandeling dient te worden onderbroken door een overdosering van het  $\beta$ -agonist-component van het geneesmiddel, dan dient een adequate alternatieve corticosteroïd-behandeling te worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen en daarom dienen de kaliumwaarden in het serum gemonitord te worden. Kaliumsuppletie dient te worden overwogen.

**Acute overdosering:** Acute inhalatie van fluticasonpropionaat doses van meer dan de aanbevolen hoeveelheid kan leiden tot een tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie. Dit vereist geen noodmaatregelen wanneer de bijnierfunctie binnen enkele dagen herstelt, zoals gecontroleerd kan worden door plasmacortisol metingen.

**Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat:** De bijnierreserve moet gemonitord worden en mogelijk is behandeling met een systemische corticosteroïd noodzakelijk. Na stabilisatie moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroïd op de aanbevolen dosering worden voortgezet. Zie rubriek 4.4: risico op bijniersuppressie.

In het geval van zowel een acute als chronische overdosering van fluticasonpropionaat moet de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen worden voortgezet op een dosering die geschikt is voor symptoombeheersing.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: R03AK06

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen bevat salmeterol en fluticasonpropionaat die verschillende werkingsmechanismen hebben. De respectievelijke werkingsmechanismen van beide geneesmiddelen worden hieronder besproken:

#### *Salmeterol:*

Salmeterol is een selectief langwerkende (12 uur) bèta-2-adrenoreceptor-agonist met een lange zijketen die bindt aan de exo-zijde van de receptor.

Salmeterol geeft een langdurige bronchodilatatie van ten minste 12 uur, hetgeen langer is dan de conventionele kortwerkende bèta-2-agonisten.

#### *Fluticasonpropionaat:*

Fluticasonpropionaat, dat per inhalatie in de aanbevolen doseringen wordt toegediend, heeft een glucocorticoïde ontstekingsremmende werking in de longen, hetgeen resulteert in verminderde symptomen en exacerbaties van astma met minder bijwerkingen dan wanneer corticosteroïden systemisch worden toegediend.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Klinische astma-onderzoeken*

Een twaalf maanden durend onderzoek (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3416 volwassen en adolescenten met persisterend astma vergeleek de veiligheid en werkzaamheid van Salmeterol/Fluticasonpropionaat versus alleen een inhalatiecorticosteroid (fluticasonpropionaat) om te bepalen of de doelstellingen van astmamanagement haalbaar waren. De behandeling werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat Totally Controlled Asthma \*\* (Totale Astma Controle) werd verkregen of totdat de hoogste dosering onderzoeksmedicatie werd bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat astmacontrole bereikten dan patiënten die behandeld waren met ICS alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroid-dosering.

\* Well Controlled Asthma (Goede Astma Controle) werd sneller bereikt met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met alleen ICS. De behandeltijd voor 50% van de patiënten tot het bereiken van de eerste individuele Well Controlled week was 16 dagen voor de salmeterol/fluticasonpropionaat-groep 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 bij de salmeterol/fluticasonpropionaat-behandeling vergeleken met 23 dagen volgend op de behandeling met ICS.

De samenvatting van de onderzoeksresultaten toonde het volgende aan:

<b>Percentage astmapatiënten dat Well Controlled (WC) * en Totally Controlled (TC) Asthma bereikte in 12 maanden (TC) Asthma over 12 months</b>				
<b>Behandeling vóór het onderzoek</b>	<b>Salmeterol/Fluticason propionaat</b>		<b>Fluticasonpropionaat</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Geen ICS</b> (alleen SABA)	78%	50%	70%	40%
<b>Lage dosering ICS</b> (≤500 microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
<b>Medium dosering ICS</b> (>500 tot 1000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
<b>Samengevoegde resultaten van de 3 behandelings-niveaus</b>	71%	41%	59%	28%

\*

*WC: Well Controlled Asthma (Goede Astma Controle); symptoomscore gedurende 2 dagen of minder hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als 'symptomen voor overdag gedurende één korte periode') of gebruik van SABA gedurende 2 dagen of minder en 4 of minder incidenten/week, een voorspelde peak expiratory flow in de ochtend van ten minste 80% met daarbij geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die een wijziging in de behandeling afdwingen.*

\*\*

*TC: Totally Controlled Asthma (Totale Astma Controle); geen symptomen, geen gebruik van SABA, een voorspelde peak expiratory flow in de ochtend van ten minste 80%, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die een wijziging in de behandeling afdwingen.*

De resultaten van deze studie suggereren dat salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram tweemaal daags kan worden beschouwd als initiële onderhoudsbehandeling voor patiënten met matig persisterend astma voor wie snelle controle van astma essentieel wordt geacht (zie rubriek 4.2).

Een dubbelblind, gerandomiseerd parallel groepsonderzoek bij 318 patiënten  $\geq$  18 jaar met persisterend astma evalueerde de veiligheid en verdraagzaamheid van toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosering) van salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende twee weken. De studie toonde aan dat een verdubbeling van het aantal inhalaties van iedere salmeterol/fluticasonpropionaat-sterkte tot maximaal 14 dagen vergeleken met één inhalatie tweemaal daags, resulteerde in een kleine toename van  $\beta$ -agonist-gerelateerde bijwerkingen (tremor: 1 patiënt [1%] versus 0, hartkloppingen: 6 [3%] versus 1 [ $<$ 1%], spierkrampen: 6 [3%] versus 1 [ $<$ 1%]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroiden (bijv. orale candidiasis: 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid: 2 [2%] versus 4 [2%]). Met deze kleine toename in  $\beta$ -agonist-gerelateerde bijwerkingen moet rekening worden gehouden wanneer de arts verdubbeling van de dosering salmeterol/fluticasonpropionaat overweegt voor volwassen patiënten die een aanvullende kortdurende (tot 14 dagen) geïnhalerde corticosteroid-behandeling behoeven.

#### *Klinische onderzoeken met Salmeterol/Fluticasonpropionaat bij COPD*

TORCH was een 3-jaar durend onderzoek om bij COPD-patiënten het effect op totale mortaliteit van de behandeling met tweemaal daags salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol 50 microgram, tweemaal daags fluticasonpropionaat (FP) 500 microgram of placebo te beoordelen. COPD-patiënten met een FEV<sub>1</sub> uitgangswaarde  $<$ 60% van de voorspelde normale longfunctie (pre-bronchodilatator) werden gerandomiseerd voor dubbelblinde medicatie. Tijdens het onderzoek werd het patiënten toegestaan de gebruikelijke COPD-behandeling voort te zetten, met uitzondering van andere corticosteroiden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en langdurig systemische corticosteroiden. Overleving na 3 jaar werd voor alle patiënten bepaald, ongeacht het al dan niet stoppen met de onderzoeksmedicatie. Het primaire eindpunt was een vermindering van de totale mortaliteit na 3 jaar voor salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo.

	<b>Placebo N=1524</b>	<b>Salmeterol 50 N=1521</b>	<b>FP 500 N=1534</b>	<b>Salmeterol/FP 50/500 N=1533</b>
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal sterfgevallen (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)

Hazard ratio versus placebo (CIs)	n.v.t.	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
p-waarde		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Hazard ratio Salmeterol/FP 50/500 versus componenten (CIs)	n.v.t.	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	n.v.t.
p-waarde		0,481	0,007	
<i>1. Niet-significante P-waarde na correctie voor 2 interim analyses van de primaire werkzaamheid in vergelijking uit een log-rank analyse gestratificeerd voor rokers.</i>				

In vergelijking met placebo was er een tendens richting verhoogde overlevingskans bij patiënten die werden behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met de placebogroep gedurende 3 jaar, echter was dit niet statistisch significant  $p \leq 0,05$ .

Het percentage patiënten dat binnen 3 jaar overleden is als gevolg van COPD-gerelateerde oorzaken was 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor salmeterol/fluticasonpropionaat.

Het gemiddeld aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar is aanzienlijk verminderd met het gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat in vergelijking met behandelingen met salmeterol, FP en placebo (gemiddelde incidentie in de salmeterol/fluticasonpropionaat-groep is 0,85 vergeleken met 0,97 in de salmeterol-groep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebo-groep). Dit vertaalt zich naar een reductie van het aantal matige tot ernstige exacerbaties van 25% (95% BI: 19% tot 31%;  $p < 0,001$ ) vergeleken met een placebo, 12% vergeleken met salmeterol (95% BI: 5% tot 19%,  $p = 0,002$ ) en 9% vergeleken met FP (95% BI: 1% tot 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol en FP verminderden het aantal exacerbaties significant, t.o.v. een placebo 15% (95% CI: 7% tot 22%;  $p < 0,001$ ) respectievelijk 18% (95% BI: 11% tot 24%;  $p < 0,001$ ).

De gezondheid gerelateerde kwaliteit-van-leven, zoals gemeten met de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), werd met alle actieve behandelingen verbeterd ten opzichte van een placebo. De gemiddelde verbetering gedurende drie jaar voor Salmeterol/Fluticasonpropionaat vergeleken met een placebo was -3,1 eenheden (95% BI: -4,1 tot -2,1;  $p < 0,001$ ), vergeleken met salmeterol -2,2 eenheden ( $p < 0,001$ ) en vergeleken met FP 1,2 eenheden ( $p = 0,017$ ). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte kans op een longontsteking, gemeld als bijwerking, gedurende 3 jaar was 12,3% bij gebruik van een placebo, 13,3% bij gebruik van salmeterol, 18,3% bij gebruik van FP en 19,6% bij gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat (Hazard ratio salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 tot 2,01,  $p < 0,001$ ). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden: het aantal sterfgevallen, tijdens de behandeling, die primair werden toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor salmeterol/fluticasonpropionaat. Er was geen significant

verschil in de kans op botbreuken (5,1% bij placebo, 5,1% bij salmeterol, 5,4% bij FP en 6,3% bij salmeterol/fluticasonpropionaat; Hazard ratio salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 tot 1,72,  $p=0,248$ ).

Placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken van 6 en 12 maanden hebben aangetoond dat regelmatig gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 microgram de longfunctie verbetert, de kortademigheid reduceert en het gebruik van aanvalsmedicatie verminderd.

Onderzoeken SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, replicatie onderzoeken met een parallelle groep waarin het effect van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags (een dosering die niet geregistreerd is voor de behandeling van COPD in de Europese Unie) vergeleken werd met salmeterol 50 microgram tweemaal daags op het jaarlijks aantal matige/ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD met een FEV<sub>1</sub> van lager dan 50% voorspeld en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als verergering van de symptomen waarvoor behandeling met orale corticosteroiden en/of antibiotica ofwel ziekenhuisopname noodzakelijk is.

De onderzoeken hadden een inlooperperiode van 4 weken; waarin alle proefpersonen open-label salmeterol/FP 50/250 toegediend kregen om de COPD-farmacotherapie te standaardiseren en om ziekte te stabiliseren voorafgaand aan randomisatie van het geblindeerde geneesmiddelenonderzoek met een looptijd van 52 weken. De proefpersonen werden 1:1 gerandomiseerd op salmeterol/FP 50/250 (totale ITT  $n=776$ ) of salmeterol (totale ITT  $n=778$ ). Voorafgaand aan de open-label periode hebben proefpersonen het gebruik van eerdere COPD-medicatie gestaakt, behalve van kortwerkende bronchodilatoren. Het gelijktijdig gebruik van langwerkende inhalatie-bronchodilatoren (bèta-2-agonisten en anticholinergica), ipratropium/salbutamol combinatieproducten, orale bèta-2-agonisten en theofyllynepreparaten waren tijdens de behandelperiode niet toegestaan. Oraal gebruikte corticosteroiden en antibiotica waren wel toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke gebruiksrichtlijnen. Proefpersonen gebruikten salbutamol indien nodig gedurende de onderzoeken.

De resultaten van beide studies toonden aan dat behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 leidde tot een significant lager aantal jaarlijkse matige/ernstige COPD-exacerbaties in vergelijking met salmeterol (SCO40043: 1,06 en 1,53 per proefpersoon per jaar, respectievelijk de aantalverhouding van 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83,  $p<0,001$ ; SCO100250: 1,10 en 1,59 per proefpersoon per jaar, respectievelijk de aantalverhouding van 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83,  $p<0,001$ ). Bevindingen voor de secundaire werkzaamheidsmaatregelen (tijd tot de eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijks aantal exacerbaties dat orale corticosteroiden en pre-doseringen in de ochtend (AM) FEV<sub>1</sub> vereiste) was significant in het voordeel van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags ten opzichte van salmeterol. De bijwerkingenprofielen waren vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere incidentie van longontsteking en bekende lokale bijwerkingen (candidiasis en dysfonie) in de salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags-groep in vergelijking met de salmeterol. Longontsteking-gerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd door 55 (7%) proefpersonen in de salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bd-groep en 25 (3%) in de salmeterol-groep. Het verhoogde aantal gerapporteerde longontstekingen met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags lijkt van dezelfde orde van grootte te zijn als het door TORCH gerapporteerde aantal na behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 microgram tweemaal daags.

## Astma

### *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)*

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) was een 28 weken durend Amerikaans onderzoek waarin de veiligheid van salmeterol werd vergeleken met placebo toegevoegd aan de gewone behandeling bij volwassen en adolescentie proefpersonen. Hoewel er geen aanzienlijke verschillen zijn in het primaire eindpunt van het gecombineerd aantal ademhalingsgerelateerde overlijdens en ademhalingsgerelateerde levensbedreigende ervaringen, wees het onderzoek op een aanzienlijke stijging van astmagerelateerde overlijdens in patiënten die salmeterol kregen (13 overlijdens op 13.176 patiënten met salmeterol tegenover 3 overlijdens op 13.179 patiënten met placebo). Het onderzoek werd niet ontwikkeld om de impact van tegelijk geïnhalede corticosteroiden (ICS) te beoordelen, en slechts 47% van de proefpersonen meldden voorafgaand gebruik van ICS.

### Veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP tegenover FP alleen in astma

Twee 26 weken durende onderzoeken in meerdere centra vonden plaats om de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP tegenover FP alleen te vergelijken, één bij volwassen en adolescentie personen (AUSTRI-test) en de andere bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud (VESTRI-test). Voor beide onderzoeken hadden de proefpersonen matige tot ernstige persistente astma met een geschiedenis van astmagerelateerde ziekenhuisopname of verergering van het astma in het vorige jaar. Het primaire doel van elk onderzoek was om te bepalen of de toevoeging van LABA aan ICS-behandeling (salmeterol-FP) non-inferieur is tot ICS (FP) alleen voor wat het risico op ernstige astmagerelateerde gebeurtenissen betreft (astmagerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundair werkzaamheidsdoel van deze onderzoeken was om te evalueren of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was tot ICS-behandeling alleen (FP) voor wat ernstige verergering van het astma betreft (gedefinieerd als verslechtering van het astma, wat het gebruik van systemische corticosteroiden vereist gedurende minstens 3 dagen of een ziekenhuisopname of bezoek aan urgentie wegens astma dat systemische corticosteroiden vereiste).

Een totaal van 11.679 en 6.208 proefpersonen werd gerandomiseerd en kreeg behandeling in de AUSTRI- en VESTRI-tests, respectievelijk. Voor het eerste eindpunt van veiligheid werd non-inferioriteit bereikt voor beide tests (zie onderstaande tabel).

### **Ernstige astmagerelateerde gebeurtenissen in de AUSTRI- en VESTRI-tests van 26 weken**

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n=5.834)	FP Alone (n=5.845)	Salmeterol-FP (n=3.107)	FP Alone (n=3.101)
Samengesteld eindpunt (Astmagerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie of overlijden)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP risicoverhouding (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Overlijden	0	0	0	0
Astmagerelateerde ziekenhuisopname	34	33	27	21
Endotracheale intubatie	0	2	0	0



<sup>a</sup> Indien de resulterende bovenste 95% CI-schatting voor het relatieve risico lager was dan 2,0, werd de non-inferioriteit geconcludeerd.

<sup>b</sup> Indien de resulterende bovenste 95% CI-schatting voor het relatieve risico lager was dan 2,675, werd de non-inferioriteit geconcludeerd.

Voor het secundaire eindpunt van werkzaamheid werd een vermindering van de tijd tot de eerste verergering van astma voor salmeterol-FP ten opzichte van FP waargenomen in beide onderzoeken, echter enkel in AUSTRI met statistische significantie:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n=5.834)	FP Alone (n=5.845)	Salmeterol-FP (n=3.107)	FP Alone (n=3.101)
Aantal proefpersonen met een verergering van astma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP risicoverhouding (95%)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

#### Geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten in astma tijdens zwangerschap

Een observationele retrospectieve epidemiologische cohortstudie met behulp van elektronische patiëntendossiers uit het Verenigd Koninkrijk werd uitgevoerd om het risico van MCM's na blootstelling gedurende het eerste trimester aan geïnhalerde FP alleen en salmeterol-FP ten opzichte van ICS zonder FP te evalueren. Er werd geen placebovergelijker opgenomen in deze studie.

Binnen de astmacohort van 5362 zwangerschappen met ICS-blootstelling tijdens het eerste trimester werden 131 gediagnosticeerde MCM's geïdentificeerd; 1612 (30%) werden blootgesteld aan FP of salmeterol-FP, waarvan 42 gediagnosticeerde MCM's werden geïdentificeerd. De aangepaste oddsratio voor MCM's gediagnosticeerd met 1 jaar was 1,1 (95% CI): 0,5 – 2,3) voor met FP blootgestelde tegenover niet met FP ICS blootgestelde vrouwen met matige astma en 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) bij vrouwen met aanzienlijke tot ernstige astma. Er werd geen verschil in het risico van MCM's vastgesteld na blootstelling in het eerste trimester aan FP alleen tegenover salmeterol-FP. Absolute risico's van MCM over de lagen van astma-ernst van 2,0 tot 2,9 per 100 aan FP blootgestelde zwangerschappen, hetgeen vergelijkbaar is met resultaten uit een studie van 15.840 zwangerschappen zonder blootstelling 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 afzonderlijk worden bekeken.

### Salmeterol

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen en daardoor zijn plasmaspiegels niet indicatief voor het therapeutische effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens van salmeterol beschikbaar vanwege de technische uitdagingen bij het bepalen van het geneesmiddel in het plasma omdat er lage plasmaconcentraties bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) worden behaald na inhalatie.

### Fluticasonpropionaat

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkele dosis geïnhaleerd fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers varieert tussen ongeveer 5 en 11% van de nominale dosis, afhankelijk van het gebruikte inhalator. Bij patiënten met astma of COPD werd er een lagere systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat waargenomen.

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

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekarakteriseerd door een hoge plasmaklaring (1150 ml/min.), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een halfwaardetijd van ongeveer 8 uur.

De plasma-eiwitbinding is 91%.

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisering naar een inactief carboxylzuur metaboliet door chromosoom-P450-enzym CYP3A4. Andere niet-geïdentificeerde metabolieten werden ook in de feces gevonden.

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

### **5.3 Gegevens uit het pre-klinisch veiligheidsonderzoek**

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

In reproductiestudies met dieren hebben glucocorticosteroiden geleid tot malformaties (gespleten gehemelte, misvormingen van het skelet). Echter lijken deze dierexperimentele resultaten niet relevant te zijn voor humaan gebruik bij de aanbevolen doseringen. Dieronderzoeken met salmeterol hebben embryofetale toxiciteit alleen aangetoond bij blootstelling aan hoge doseringen. Na gelijktijdige toediening is er een toegenomen incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige beenvorming van het achterhoofd waargenomen bij ratten bij doseringen die geassocieerd zijn met bekende glucocorticosteroïde afwijkingen. Noch salmeterol noch fluticasonpropionaat hebben een potentiaal van genetische toxiciteit getoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25° C.

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen bevat twee geneesmiddelen verpakt in twee alu-alu blisterverpakkingen die één enkele dosis bevatten (dubbele blisterverpakkingen) die zijn opgeslagen in de Elpenhaler inhalator.

Het aluminium beschermt het inhalatiepoeder tegen invloeden van buitenaf.

Iedere dosis is voorverdeeld in één dubbele blisterverpakking.

Iedere kartonnen doos bevat één Elpenhaler inhalator met 60 dubbele blisterverpakkingen. 60 doses per verpakking.

Iedere kartonnen doos bevat één Elpenhaler inhalator met 30 dubbele alu-alu blisterverpakkingen en een reserve opslagvak met daarin 30 additionele dubbele alu-alu blisterverpakkingen. 60 doses per verpakking.

Iedere kartonnen doos bevat één Elpenhaler inhalator met 30 dubbele alu-alu blisterverpakkingen. 30 doses per verpakking (proefpakket).

Iedere kartonnen doos bevat drie Elpenhaler inhalatoren met ieder 60 dubbele alu-alu blisterverpakkingen. 180 doses per verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

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

Om een juiste toediening van het geneesmiddel te waarborgen moet de patiënt door een arts of andere medische zorgverlener getoond worden hoe de inhalator gebruikt moet worden.

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

## **GEBRUIKSINSTRUCTIES VOOR DE ELPENHALER**

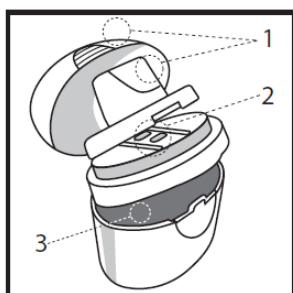
Hieronder vindt u patiënt-informatie voor de correcte inhalatie van de twee geneesmiddelen die beide zijn verpakt in blisterverpakkingen met enkele dosis (dubbele blisterverpakkingen) die opgeslagen zijn in de Elpenhaler.

## **BESCHRIJVING**

De Elpenhaler is een apparaat voor het gelijktijdig inhaleren van twee geneesmiddelen in

poedervorm. Deze twee geneesmiddelen vormen samen één combinatiepreparaat. Ieder geneesmiddel is afzonderlijk verpakt in één van de twee blisterverpakking van de speciaal ontworpen dubbele blisterverpakking.

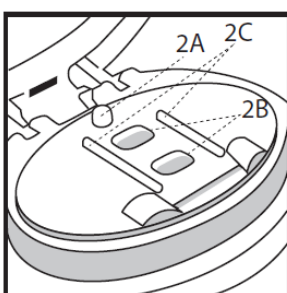
De dubbele blisterverpakking bevat een (1) dosis van de geneesmiddelencombinatie.



De Elpenhaler bestaat uit 3 delen:

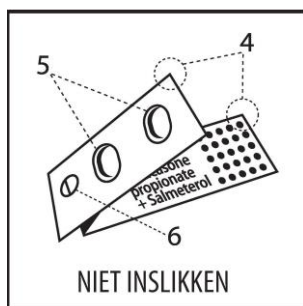
- Het mondstuk met kap (1).
- Het oppervlak (2) waarop de dubbele blisterverpakking rust (draagvlak voor geneesmiddel).
- Het opslagvak (3) voor het bewaren van dubbele blisterverpakkingen.

Deze drie delen zijn met elkaar verbonden en kunnen afzonderlijk geopend worden.



Het draagvlak voor geneesmiddel bestaat uit:

- Een bevestigingspunt (2A) voor bevestiging van de dubbel blisterverpakking.
- Twee holtes (2B) waarin het doordruk-gedeelte van de blisterverpakking ligt.
- Twee strip-geleiders (2C) die de dubbele blisterverpakking stevig in de juiste positie op het draagvlakhouden.

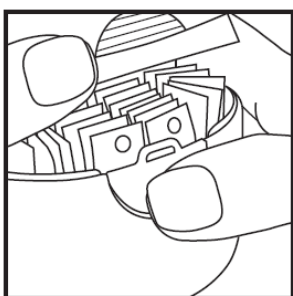


De dubbele blisterverpakking bevat:

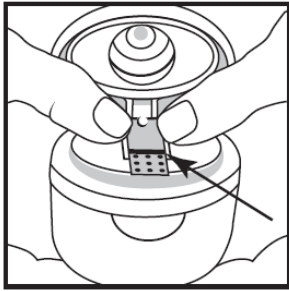
- Twee aluminium lagen (4).
- Twee doordrukgedeeltes (5), één met salmeterol en de andere met fluticasonpropionaat.
- Een opening (6)

## GEBRUIK VAN DE ELPENHALER

### A. Voorbereiden van het apparaat



Open het opbergvak door te drukken zoals aangegeven in de afbeelding,, neem er een blisterverpakking uit en sluit het opbergvak weer.

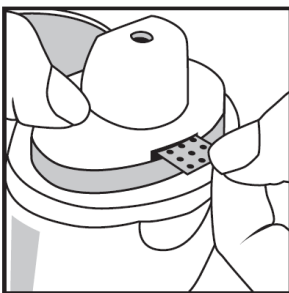


Maak het mondstuk volledig vrij door licht op het gestreepte gedeelte te drukken.

Ontgrendel het apparaat en druk het mondstuk achteruit om zo het draagvlak voor het geneesmiddel zichtbaar te maken.

Neem de dubbele blisterverpakking vast met het glanzende oppervlak naar boven, zodat u de blauwe lijn kunt zien, zoals weergegeven door de pijl in de afbeelding. Het gelabelde oppervlak van de strip moet naar beneden gericht zijn.

Plaats de opening van de strip op het bevestigingspunt van het geneesmiddeldraagvlak. Zorg ervoor dat de strip goed aansluit op het bevestigingspunt door er licht op te drukken. De twee doordrukgedeeltes van de blisterverpakking passen in de holtes van het geneesmiddeldraagvlak en de geleiders zullen de strip stevig in de juiste positie houden.

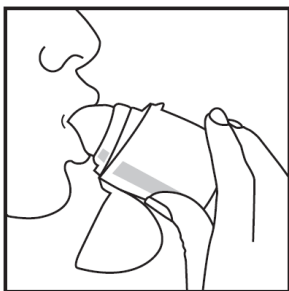


Sluit het mondstuk en trek het uitstekende deel met reliëf horizontaal van de los te maken strip weg.

De dosis kan nu worden ingeademd.

## B. Inhalatie van de dosis

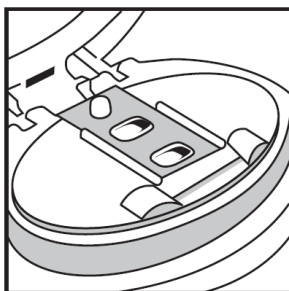
Houd het apparaat weg van uw mond. Adem volledig uit. Let erop niet uit te ademen op het mondstuk van het apparaat. Breng de Elpenhaler naar uw mond en plaats uw lippen stevig rond het mondstuk.



Adem langzaam en diep in door de mond (en niet door de neus) totdat uw longen vol zijn.

Houd uw adem tot ongeveer 5 seconden in, of zo lang als comfortabel. Verwijder op dat moment het apparaat uit uw mond.

Adem uit en blijf normaal ademen.



Open het mondstuk. U zult merken dat al het poeder ingeademd is en dat de doordrukgedeeltes van de strip leeg zijn.

Verwijder de lege strip en ga verder met stap C.

## C. Reinigen van het apparaat

Reinig het mondstuk en het geneesmiddeldraagvlak met een droge doek of een droge tissue na ieder gebruik. Gebruik geen water om het apparaat schoon te maken.  
Sluit het mondstuk en de kap ervan.

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

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.  
95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica  
Griekenland

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen 50 microgram/250 microgram/dosis inhalatiepoeder,  
voorverdeeld: RVG 110377.  
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Elpen 50 microgram/500 microgram/dosis inhalatiepoeder,  
voorverdeeld: RVG 110378.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2013  
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1 en 5.3: 5 april 2019.