

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol/Fluticasonpropionaat 25 microgram/125 microgram/dosis Vincion, aërosol, suspensie  
Salmeterol/Fluticasonpropionaat 25 microgram/250 microgram/dosis Vincion, aërosol, suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion dosis bevat:  
25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 125 of 250 microgram fluticasonpropionaat (afgemeten dosis). Dit komt overeen met 21 microgram salmeterol en 110 of 220 microgram fluticasonpropionaat afgifte door het spuitbusje (toegediende dosis).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.

Het spuitbusje bevat een witte homogene suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion is geïndiceerd voor de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende bèta-2-agonist en inhalatiesteroïd) geschikt wordt bevonden:

- Patiënten, die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroïd per inhalatie en een kortwerkende bèta-2-agonist, die "indien nodig" wordt gebruikt.

of

- Patiënten, die al onder controle zijn met een corticosteroïd en een langwerkende bèta-2-agonist per inhalatie.

**Dit middel is niet geschikt voor gebruik bij kinderen.**

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion is alleen bestemd voor gebruik per inhalatie.

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

Patiënten dienen regelmatig onder controle van een arts te staan, zodat de dosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt.

**De dosering dient getitreerd te worden naar de laagst mogelijke dosering waarop effectieve controle van de symptomen gewaarborgd blijft.**

**Wanneer de symptomen onder controle gehouden worden met de laagst beschikbare sterkte van de combinatie (25/125 microgram), zou de volgende stap kunnen zijn om te switchen naar een ander salmeterol fluticason inhalatie product in een lagere sterkte (25/50 microgram).**

Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkende bèta-2-agonist nodig hebben worden getitreerd naar Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion 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 dienen de sterkte van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat aangepast aan de ernst van hun aandoening.

Voorschrijvers moeten bedacht zijn op het feit dat, bij patiënten met astma, fluticasonpropionaat even effectief is als andere inhalatiesteroïden bij ongeveer de helft van de dagelijkse dosis (microgram). In het geval dat een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de gepaste doseringen van de bèta-agonist en/of het corticosteroïd te worden voorgeschreven.

#### **De aanbevolen dosering is als volgt:**

Volwassenen:

- Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 125 microgram fluticasonpropionaat
- Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat.

#### **Dit product is niet geschikt voor gebruik bij kinderen.**

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met fluticasonpropionaat per inhalatie bij gebruik als start-onderhoudstherapie wanneer een of twee criteria voor ernst van astma afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion is niet bedoeld als start-onderhoudstherapie bij milde astma.

Het gebruik van een inhalator met voorzetkamer wordt aangeraden voor patiënten die moeilijkheden hebben, of van wie het aannemelijk is dat ze moeilijkheden zullen hebben met het coördineren van inhaleren en het indrukken van de inhalator.

Een voorzetkamer zoals de Volumatic of de AeroChamber Plus of andere voorzetkamers kunnen worden gebruikt (afhankelijk van de Nationale Richtlijnen). Enkele dosis farmacokinetische gegevens hebben aangetoond dat de systemische blootstelling aan salmeterol en fluticasonpropionaat kan veranderen wanneer verschillende voorzetkamers worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd over correct gebruik en zorg voor hun inhalator en voorzetkamer en hun techniek moet worden gecontroleerd om een optimale afgifte van de geïnhaleerde medicatie in de longen te verzekeren. **Patiënten moeten hetzelfde merk voorzetkamer blijven gebruiken, omdat het wisselen van voorzetkamers kan resulteren in veranderingen in de dosis die in de longen wordt afgeleverd (zie rubriek 4.4).** De introductie of verandering van een voorzetkamer moet altijd worden gevolgd door opnieuw een titratie naar de laagst effectieve dosis.

Speciale patiëntengroepen:

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een gestoorde nierfunctie aan te passen. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Instructies voor gebruik:

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

Testen inhalator:

Vóór de eerste keer gebruik moet de patiënt het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door zachtjes in de zijkanten van het beschermkapje te knijpen en vervolgens de inhalator goed te schudden en de inhalator rechtop te houden tussen vingers en duim met de duim eronder en vier pufjes in de lucht te spuiten om te kijken of de inhalator functioneert. De inhalator moet worden geschud kort voordat er een pufje wordt genomen. Indien de inhalator een week of langer niet is gebruikt het beschermkapje van het mondstuk verwijderen, de patiënt dient de inhalator goed te schudden en twee pufjes in de lucht te spuiten.

Gebruik van de inhalator:

1. De patiënt dient het beschermkapje van het mondstuk te verwijderen door de zijkanten zachtjes in te drukken.
2. De patiënt moet de binnen- en buitenkant van de inhalator inclusief het mondstuk controleren op de aanwezigheid van losse voorwerpen.
3. De patiënt dient de inhalator goed te schudden om er zeker van te zijn dat elk los voorwerp is verwijderd en dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig is gemengd.
4. De patiënt dient de inhalator rechtop te houden tussen vingers en duim met de duim eronder, achter het mondstuk
5. De patiënt dient eerst goed uit te ademen en dan het mondstuk in de mond te plaatsen tussen de tanden en de lippen er omheen te sluiten. Instrueer de patiënt er niet op te bijten.
6. Direct nadat de patiënt begint met inademen door de mond, dient de patiënt krachtig op de top van de inhalator te drukken om een pufje Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion in de mond te spuiten, terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen.
7. Terwijl de patiënt de adem inhoudt, verwijdert hij/zij de inhalator van de mond en haalt de vinger van de top van de inhalator af. De patiënt dient de adem in te houden zolang dat zonder veel moeite kan.
8. Om een tweede inhalatie te nemen, dient de patiënt de inhalator rechtop te houden en een halve minuut te wachten voordat stappen 2 tot en met 6 kunnen worden herhaald.
9. Na gebruik moet de patiënt altijd weer meteen het beschermkapje van het mondstuk op de juiste manier terug over het mondstuk plaatsen door stevig op het beschermkapje te drukken tot dit op zijn plaats klikt. Voor het plaatsen van het beschermkapje is geen grote kracht nodig en het zal op zijn plaats klikken.

**BELANGRIJK:**

Patiënten mogen de stappen 5, 6 en 7 niet te snel doen. Het is belangrijk dat de patiënt begint met zo langzaam mogelijk in te ademen voordat ze hun inhalator gaan gebruiken. Patiënten zouden voor de eerste paar keer voor de spiegel kunnen oefenen. Indien zij “mist” zien komen vanaf de top van de inhalator of vanaf de zijkanten van hun mond, moeten ze opnieuw beginnen vanaf stap 2.

Patiënten dienen aan vervanging te gaan denken zodra de teller het getal 40 aangeeft en de kleur van de teller van groen naar rood wijzigt. De patiënt dient te stoppen met het gebruik van de inhalator wanneer de teller 0 aangeeft aangezien pufjes die nog in het apparaat aanwezig zijn, niet voldoende zouden kunnen zijn voor een volledige dosering. Patiënten mogen nooit proberen de cijfers op de teller

te veranderen of de teller van het spuitbusje losmaken. De stand van de teller kan niet worden veranderd en de teller is permanent bevestigd aan het spuitbusje.

Schoonmaken van de inhalator:

De inhalator moet minstens eenmaal per week schoongemaakt worden.

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.
2. Haal het spuitbusje niet uit de plastic houder.
3. Maak de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder schoon met een droog doekje of een droog tissue
4. Plaats het beschermkapje over het mondstuk terug op de juiste manier. Voor het plaatsen van het beschermkapje is geen grote kracht nodig en het zal op zijn plaats klikken

**PLAATS HET METALEN SPUITBUSJE NIET IN WATER.**

### **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**

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapsgewijs programma en de respons van de patiënt moet klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd worden.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion is niet bestemd voor de behandeling van acute symptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. Het wordt de patiënten aangeraden deze aanvalsmedicatie altijd binnen handbereik te hebben.

Er moet niet worden begonnen met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion wanneer patiënten een exacerbatie hebben of wanneer er sprake is van een significante verslechtering of een acute achteruitgang van hun astma.

Ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion. De patiënten moet worden verzocht met de medicatie door te gaan, en medisch advies in te winnen, als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden nadat Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion werd gestart.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders om de symptomen van astma te verminderen, duidt op een verslechtering van de astmacontrole. De patiënt dient in dat geval opnieuw geëvalueerd te worden door een arts.

Bij een plotselinge of toenemende verslechtering van astma kan een levensbedreigende situatie ontstaan en dient de patiënt direct te worden gezien door een arts. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroiden in overweging worden genomen.

Als de astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion mag niet plotseling worden gestaakt.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiesteroïden is uiterste voorzichtigheid geboden bij behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion van patiënten met longtuberculose.

Zelden kan Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken zoals bijv. supraventriculaire tachycardie, extrasystolen,

atriumfibrilleren en een milde voorbijgaande reductie in serumkalium geven. Daarom moet Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, hartritmestoornissen, diabetes mellitus, thyrotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten die neigen tot lage waarden van serumkalium.

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

Net zoals bij andere inhalatietherapieën moet men rekening houden met de mogelijkheid van paradoxale bronchospasmen, die gepaard gaan met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling na inhalatie. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion dient onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt te worden beoordeeld en indien nodig moet met een andere therapie worden begonnen.

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroid voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend geringer dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn Cushing's 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 en agressie. **Het is om deze reden belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en de dosering van het geïnhaleerd corticosteroid wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij controle gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met hoge dosering van corticosteroid per inhalatie kan resulteren in onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval. Zeer zelden is onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en 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 in dosering. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen omvatten anorexia, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of operatief ingrijpen dient te worden overwogen of een toediening van een aanvullend systemisch corticosteroid nodig is.

Systemische absorptie van salmeterol en fluticasonpropionaat vindt grotendeels door de longen plaats. Het gebruik van een inhalator met voorzetkamer kan de aflevering van deze geneesmiddelen aan de longen doen toenemen. Opgemerkt moet worden dat dit mogelijk kan leiden tot een toename in het risico op systemische bijwerkingen. Farmacokinetische gegevens van een eenmalige dosering salmeterol en fluticasonpropionaat hebben aangetoond dat de systemische blootstelling kan veranderen wanneer de verschillende voorzetkamers worden gebruikt.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zal de behoefte aan orale corticosteroiden minimaal zijn, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroiden zijn behandeld, kan de bijnierschorsfunctie gedurende langere tijd onderdrukt zijn. Dit geldt ook voor patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen corticosteroiden toegediend kregen. Er dient altijd rekening te worden gehouden met het risico van residuale onderdrukking van de bijnierschorsfunctie in noodsituaties en perioden van stress, waarbij een passende behandeling met corticosteroiden 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.

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 corticosteroidbijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op

systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met Chronische Obstructieve Pulmonaire Ziekte (COPD), die in een 3 jaar durende studie Salmeterol/Fluticasonpropionaat kregen, werd in vergelijking met placebo een verhoogde incidentie gemeld van lage luchtweginfecties (in het bijzonder pneumonie en bronchitis) (zie rubriek 4.8). In een 3 jaar durende COPD-studie was het risico op pneumonie het grootst bij oudere patiënten, patiënten met een lagere Body Mass Index (<25 kg/m<sup>2</sup>) en patiënten met zeer ernstige ziekte (FEV<sub>1</sub> <30% van voorspeld) ongeacht de soort behandeling. Bij COPD-patiënten is voortdurende oplettendheid van artsen op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie en andere lage luchtweginfecties geboden, aangezien de klinische symptomen van zulke infecties en exacerbaties vaak overlappen. Als een patiënt met ernstig COPD een pneumonie heeft doorgemaakt, moet de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion opnieuw worden geëvalueerd.

Resultaten van een grote klinische studie (de Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) wezen bij Afro-Amerikaanse patiënten in de richting van een groter risico met salmeterol dan met placebo op ernstige luchtweg gerelateerde problemen of op overlijden (zie rubriek 5.1). Het is onbekend of dit toegeschreven moet worden aan farmacogenetische factoren of aan andere oorzaken. Patiënten met zwarte Afrikaanse of Afro-Caribische voorouders moet daarom worden verzocht door te gaan met de medicatie, maar medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden tijdens het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion.

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 te worden vermeden, tenzij de voordelen van de salmeterolbehandeling opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico van systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

#### Pediatrie patiënten

Bij adolescenten < 16 jaar die hoge dosering fluticason gebruiken (≥ 1.000 microgram /dag) kan dit in het bijzonder risicovol zijn. Er kunnen zich systemische effecten voordoen, in het bijzonder als er gedurende lange periodes hoge doseringen worden voorgeschreven. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer Cushing's syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorsuppressie, acute adrenale crisis en groeiachterstand bij adolescenten en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie.

Het wordt aanbevolen om de groei van adolescenten, die een langdurige behandeling met een geïnhaleerd corticosteroid krijgen, regelmatig te volgen.

**De dosering van een geïnhaleerd corticosteroid moet worden verlaagd tot de laagste dosering waarmee de astma effectief onder controle kan worden gebracht.**

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

Gelijktijdig gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion met zowel niet-selectieve als selectieve β-blokkers dient te worden vermeden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken.

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 P450 3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddeleninteracties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde ritonavir 100 mg tweemaal daags (een zeer krachtige cytochroom P450 3A4-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's syndroom en adrenerge suppressie 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 verhoogt de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere reductie van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol, wordt ook verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaat blootstelling en het risico van systemische bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden en langdurig gebruik met zulke geneesmiddelen moet, indien mogelijk, worden vermeden.

### **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 de salmeterolbehandeling (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een 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 erythromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram tweemaal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen, resulteerde in een kleine maar niet-significante toename in salmeterolblootstelling (1,4-voudige  $C_{max}$  en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erythromycine is niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

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

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen menselijke gegevens beschikbaar. Uit dierenonderzoeken bleken echter geen effecten van

salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid.

### Zwangerschap

Uit een matig aantal gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) bleek geen misvorming of feto/neonatale toxiciteit van salmeterol en fluticasonpropionaat. Uit dierenonderzoeken is reproductietoxiciteit na toediening van beta-2-adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion door zwangere vrouwen kan 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 ratten die borstvoeding geven 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 Vincion 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 van het vermogen om machines te bedienen

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

### 4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen die worden geassocieerd met salmeterol/fluticasonpropionaat zijn hieronder beschreven per orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak: ( $\geq 1/10$ ), vaak: ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms: ( $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ ), 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	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	candidiasis van mond en keel pneumonie bronchitis	vaak vaak <sup>1,3</sup> vaak <sup>1,3</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen: overgevoeligheidsreacties van de huid angio-oedeem (gewoonlijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem) respiratoire symptomen (dyspnoe)	soms zelden soms



	respiratoire symptomen (bronchospasmen) anafylactische reacties inclusief anafylactische shock	zelden zelden
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom, Cushingoïde verschijnselen, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid	zelden <sup>4</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypokaliëmie hyperglykemie	vaak <sup>3</sup> soms <sup>4</sup>
Psychische stoornissen	angst slaapstoornissen gedragsveranderingen, inclusief psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen) depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	soms soms zelden  niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn tremor	zeer vaak <sup>1</sup> soms
Oogaandoeningen	cataract glaucoom	soms zelden <sup>4</sup>
Hartaandoeningen	palpitaties tachycardie hartaritmieën (zoals supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) atriumfibrilleren angina pectoris	soms soms zelden  soms soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	nasofaryngitis keelirritatie heesheid/dysfonie sinusitis paradoxe bronchospasmen	zeer vaak <sup>2,3</sup> vaak vaak vaak <sup>1,3</sup> zelden <sup>4</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	kneuzingen	vaak <sup>1,3</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	spierkrampen fracturen veroorzaakt door traumata artralgie myalgie	vaak vaak <sup>1,3</sup>  vaak vaak

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

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

<sup>3</sup> Gedurende 3 jaar gerapporteerd in een COPD-studie

<sup>4</sup> Zie rubriek 4.4

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van  $\beta_2$ -agonistbehandeling zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn,

zijn beschreven, maar neigen voorbijgaand te zijn en te reduceren bij regelmatige behandeling.

Door de fluticasonpropionaat kan bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en de keel voorkomen. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis kunnen worden verlicht door na het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion de mond te spoelen met water.

Symptomatische candidiasis kan worden behandeld met lokale antimycotische therapie, terwijl de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion kan worden voortgezet.

#### 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, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat in het klinisch onderzoek gerapporteerd. Beschikbare gegevens over overdoseringen met één van de componenten worden hieronder gegeven:

De tekenen en symptomen van overdosering met salmeterol zijn tremor, hoofdpijn en tachycardie. Salmeterol overdosering wordt bij voorkeur behandeld met een cardioselectieve  $\beta$ -blokker; dit dient met de nodige voorzichtigheid te geschieden bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen. Indien de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion dient te worden onderbroken door een overdosering van de  $\beta$ -agonist component, dan dient een adequate alternatieve corticosteroidtherapie te worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie vóórkomen en in dat geval dient kaliumsuppletie te worden overwogen.

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

Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat: zie rubriek 4.4: risico van bijnierschorssuppressie.

In dit geval kan het noodzakelijk zijn de bijnierschorsreserve te controleren. In het geval van een overdosering met fluticasonpropionaat kan de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion toch worden voortgezet in een dosering die de symptomen onder controle houdt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: adrenergica en andere middelen bij astma.

ATC-code: R03AK06

#### Klinische studies met Salmeterol/Fluticasonpropionaat bij astma

In een 12 maanden durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3.416 volwassenen en adolescenten met persisterend astma, werden de veiligheid en effectiviteit van Salmeterol/Fluticasonpropionaat versus een inhalatiecorticosteroid alleen (fluticasonpropionaat) vergeleken. Dit om te bepalen of de doelstellingen van astma management haalbaar waren.

Behandeling werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat \*\* Totale Astma Controle 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 ICS alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroid dosis.

Well Controlled Asthma (Goede Astma Controle) werd sneller bereikt met Salmeterol/Fluticasonpropionaat dan met alleen ICS. De behandelingsduur 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) Astma bereikte in 12 maanden				
	salmeterol/fluticason		fluticason	
Pre-studie behandeling	WC	TC	WC	TC
<b>Geen ICS</b> (alleen SABA= Kortwerkende bronchusverwijders)	<b>78%</b>	<b>50%</b>	<b>70%</b>	<b>40%</b>
<b>Lage ICS dosering</b> ( $\leq$ 500 microgram BDP of equivalent/dag)	<b>75%</b>	<b>44%</b>	<b>60%</b>	<b>28%</b>
<b>Matige dosering ICS</b> ( $>$ 500 – 1.000 microgram BDP of equivalent/dag)	<b>62%</b>	<b>29%</b>	<b>47%</b>	<b>16%</b>
<b>Gepoolde resultaten over de 3 behandelingsniveaus</b>	<b>71%</b>	<b>41%</b>	<b>59%</b>	<b>28%</b>

\*WC: Well controlled asthma (Goede Astma Controle): incidentele symptomen, of SABA-gebruik, of minder dan 80% van voorspelde longfunctie plus geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

\*\*TC: Totally Controlled (Totale Astma Controle): geen symptomen, geen SABA-gebruik, groter dan of gelijk aan 80% van voorspelde longfunctie, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallele groepstudie bij 318 patiënten ( $\geq$  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 tot maximaal 14 dagen in vergelijking met 1 inhalatie tweemaal daags, resulteerde in een lichte stijging van bèta-agonist gerelateerde bijwerkingen (tremor; 1 patiënt [1%] versus 0, palpitaties; 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%]). Indien verdubbeling van de dosering Salmeterol/Fluticasonpropionaat door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende korte termijn (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroidtherapie vereisen, moet een lichte toename in bèta-agonist gerelateerde bijwerkingen worden meegewogen.

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

SMART was een multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, studie met parallele onderzoeksgroepen, met een studieduur van 28 weken, die in de US werd uitgevoerd. Als aanvulling op de gebruikelijke astmamedicatie werden 13.176 patiënten gerandomiseerd in de salmeterolgroep (2x daags 50  $\mu$ g), 13.179 patiënten kregen placebo. Patiënten met astma werden in de studie opgenomen als ze 12 jaar of ouder waren, en astmamedicatie gebruikten (een LABA, dit is een langwerkende bronchusverwijder, was niet toegestaan).

Het basale ICS-gebruik aan het begin van de studie werd genoteerd, tijdens de studie was dit echter niet vereist. Het primaire eindpunt in de SMART-studie was het aantal patiënten, dat overleed aan luchtweg gerelateerde problemen, gecombineerd met het aantal patiënten, dat luchtweg gerelateerde, levensbedreigende ervaringen had.

De voornaamste resultaten van SMART: het primaire eindpunt

Patiëntengroep	Aantal primaire eindpuntgebeurtenissen/ aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
Afro-Amerikaanse patiënten	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54, 10,90)

(Risico is vetgedrukt bij statistische significantie op 95% betrouwbaarheidsniveau)

De voornaamste resultaten van SMART, uitgaande van het inhalatiesteroïdgebruik aan het begin van de studie, secundaire eindpunten

	Aantal secundaire eindpuntgebeurtenissen/ aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
<b>Respiratoir-gerelateerde doden</b>			
Patiënten die inhalatiesteroïden Gebruikten	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Astma-gerelateerde doden gecombineerd met levensbedreigende ervaringen</b>			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10, 5,22)
<b>Astma-gerelateerde doden</b>			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	9/7.049	0/7.041	*

(\* = kon niet worden berekend omdat er geen gebeurtenissen in de placebogroep plaatsgevonden hebben. Risico is vetgedrukt bij statistische significantie op 95% niveau. De secundaire eindpunten in bovenstaande tabel bereikten statistische significantie wanneer de gehele populatie geanalyseerd werd.) De secundaire eindpunten, wanneer overlijden of levensbedreigende ervaringen ongeacht de oorzaak, overlijden ongeacht de oorzaak of ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak werden gecombineerd, bereikten geen statistische significantie wanneer de gehele populatie geanalyseerd werd.

## Werkingsmechanisme

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een verschillend werkingsmechanisme hebben.

De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven:

### **Salmeterol:**

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

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

### **Fluticasonpropionaat**

Fluticasonpropionaat, dat per inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend, heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroïde werking in de longen. Dit resulteert in een reductie van symptomen en exacerbaties van het astma, waarbij geen bijwerkingen worden waargenomen die optreden bij systemische toediening van glucocorticosteroïden.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Bij de gezamenlijke toediening van salmeterol en fluticasonpropionaat per inhalatie was de farmacokinetiek van elke component gelijk aan die waargenomen bij gescheiden toediening van beide geneesmiddelen. Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten gescheiden worden behandeld:

### **Salmeterol**

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

### **Fluticasonpropionaat**

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

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

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

Plasma eiwitbinding is 91%.

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisering naar een inactieve carbonzuurmetabooliet, door het chromosoom P450-enzym

CYP3A4. Andere, niet geïdentificeerde metabolieten zijn ook gevonden in de feces. De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar. Minder dan 5% van de doses wordt uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk als metabolieten. Het grootste gedeelte van de doses wordt uitgescheiden via de feces als metabolieten en onveranderd geneesmiddel.

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

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

Reproductiestudies met proefdieren wezen op malformaties (gespleten gehemelte, skeletmalformaties) na toediening van glucocorticosteroiden. Deze waarnemingen in experimenten met proefdieren lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik bij de aanbevolen doseringen.

In studies bij proefdieren met salmeterol is een 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 glucocorticosteroïde abnormaliteiten. Het is aangetoond dat het CFK-vrije drijfgas, norfluraan, geen toxische effecten heeft bij een breed gebied van diersoorten, dagelijks blootgesteld, gedurende een periode van twee jaar. Hierbij gingen de dampconcentraties de concentraties, die waarschijnlijk door patiënten zullen worden ervaren, ver te boven.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Norfluraan (HFA 134a)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden, in een plasma FCP gecoat spuitbusje met doseerventiel en een polypropyleen inhalator met stofkapje en teller.

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

Niet bewaren boven 25°C.

Druk het beschermkapje van het mondstuk stevig aan zodat het in zijn positie klikt. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C. Bewaar de Salmeterol/Fluticasonpropionaat Vincion aërosol niet op een koele plek, omdat uw geneesmiddel dan niet zo goed kan werken.

Het metalen spuitbusje bevat een vloeistof onder druk. Het spuitbusje niet doorboren.

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

Plasma FCP gecoat spuitbusje met een geschikt doseerventiel en een polypropyleen inhalator met stofkapje en teller.

Het spuitbusje bevat 120 inhalaties.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Vincion BV  
Westzijde 416  
1506 GM Zaandam

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat 25 microgram/125 microgram/dosis Vincion, aërosol, suspensie  
RVG 115995  
Salmeterol/Fluticasonpropionaat 25 microgram/250 microgram/dosis Vincion, aërosol, suspensie  
RVG 115996

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 04 september 2015  
Datum van laatste verlenging: 04 september 2020

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3 en 6.5: 29 juni 2022.