

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salflutin 50 microgram/500 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke inhalatie resulteert in een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 47 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 460 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke dosis bevat maximaal 12,9 milligram lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Inhalator van gegoten kunststof met een foliestrip met 60 regelmatig geplaatste blisterverpakkingen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Astma

**Salflutin is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige astma die 12 jaar of ouder zijn.**

Salflutin is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van patiënten met **ernstige** astma, waarbij het gebruik van een combinatieproduct (een langwerkende bèta-2-agonist samen met een inhalatiecorticosteroid) aangewezen is:

- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een combinatieproduct met een corticosteroid met een geringere sterkte
- of
- patiënten die al onder controle zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroid samen met een langwerkende bèta-2-agonist.

##### Chronisch obstructieve longziekte (COPD)

Salflutin is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met een voorspelde normale FEV<sub>1</sub> (geforceerd expiratoir volume)-waarde < 60% (voorafgaand aan de bronchodilatator) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen hebben ondanks een regelmatige therapie met een bronchodilatator.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Salflutin is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar of ouder. Salflutin is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

#### Dosering

IE/H/0928/001/IB/021

Wijze van toediening: Inhalatie.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Salflutin dagelijks moet worden gebruikt, zelfs wanneer ze geen symptomen hebben, om er optimaal voordeel van te hebben.

Patiënten moeten regelmatig door een arts worden geëvalueerd, zodat de sterkte van Salflutin die ze krijgen optimaal blijft en op medisch advies wordt gewijzigd. **De dosis moet worden getitreerd tot de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle blijven.**

**N.B.** Salflutin is uitsluitend verkrijgbaar in één sterkte, namelijk salmeterol/fluticason 50 mcg/500 mcg. Het middel is niet verkrijgbaar in de twee lagere sterktes (salmeterol/fluticason 50/250 en 50/100 mcg). Deze sterktes zijn verkrijgbaar bij andere soortgelijke droogpoederinhalator (DPI)-combinatieproducten met vaste dosis die deze twee werkzame stoffen bevatten en momenteel in de handel verkrijgbaar zijn. Wanneer het dus aangewezen is om naar beneden te titreren tot een lagere sterkte die niet verkrijgbaar is bij Salflutin, moet worden overgeschakeld naar een andere combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat die een lagere dosis van het inhalatiecorticosteroid bevat.

Salflutin dient niet te worden gebruikt voor patiënten met lichte of matige astma, bij wie mogelijk een lage dosis van het inhalatiecorticosteroid, ofwel alleen ofwel met een langwerkende bèta-2-agonist, vereist is.

Patiënten moeten de sterkte van het combinatieproduct krijgen die de dosering van fluticasonpropionaat bevat die aangewezen is voor de ernst van hun ziekte. Salflutin is geschikt voor gebruik bij de behandeling van patiënten met ernstige astma. Als een bepaalde patiënt doseringen nodig heeft die buiten het aanbevolen schema vallen, moeten geschikte doses van een bèta-2-agonist en/of corticosteroid worden voorgeschreven.

#### Aanbevolen dosering:

##### Astma

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:*

Eén inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt op een lagere dosis van de combinatie inhalatiecorticosteroid/langwerkende bèta-2-agonist (LABA) of alleen inhalatiecorticosteroiden (ICS) moet worden gezet.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking tot alleen geïnhaleerd fluticasonpropionaat, gebruikt als aanvankelijke onderhoudstherapie wanneer een of twee van de criteria voor ernst ontbreekt/ontbreken. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroiden voor de meeste patiënten de eerstelijnsbehandeling. Salflutin is niet bestemd voor de eerste onderhoudsbehandeling van lichte of matige astma.

Salflutin dient uitsluitend voor de behandeling van patiënten met ernstige astma. Het mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met lichte of matige astma of voor het instellen van een behandeling voor patiënten met ernstige astma, tenzij al eerder was vastgesteld dat een dergelijke hoge dosis corticosteroid in combinatie met een langwerkende bèta-2-agonist noodzakelijk is.

Salflutin is niet bedoeld als behandeling van astma wanneer een combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat voor het eerst noodzakelijk is. Patiënten dienen te starten met een behandeling met een vaste-dosiscombinatie die een lagere dosis van de corticosteroid-component bevat en vervolgens wordt de corticosteroiddosis naar boven getitreerd tot de astma onder controle is. Zodra de astma onder controle is, moeten de patiënten regelmatig worden geëvalueerd en moet de dosis inhalatiecorticosteroiden naar beneden worden getitreerd, zoals aangewezen is om de ziekte onder controle te houden.

##### Pediatrische patiënten

*Kinderen:*

IE/H/0928/001/IB/021

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar. Er kan geen doseringsadvies worden gedaan voor kinderen jonger dan 12 jaar.

### COPD

#### *Volwassenen:*

- Eén inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

#### *Speciale patiëntengroepen*

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten of bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Salflutin bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening: Inhalatie.

#### *Gebruik van de inhalator*

Door het hendeltje naar achteren te schuiven, wordt de inhalator geopend en voorgevuld. Het mondstuk wordt vervolgens in de mond geplaatst en met de lippen omsloten. De dosering kan nu geïnhaleerd worden en de inhalator kan weer worden gesloten.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### Verslechtering van de ziekte

Salflutin dient uitsluitend voor gebruik bij patiënten met ernstige astma. Het mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilatator noodzakelijk is. Patiënten moet worden geadviseerd hun inhalator voor verlichting in geval van een acute astma-aanval, te allen tijde binnen handbereik te houden.

Bij patiënten mag Salflutin niet worden ingesteld tijdens een exacerbatie en evenmin wanneer ze astma hebben die aanzienlijk verergert of acuut verslechtert.

Ernstige bijwerkingen die verband houden met astma en exacerbaties kunnen voorkomen tijdens behandeling met Salflutin. Patiënten moet worden gevraagd hun behandeling voort te zetten, maar ze moeten medisch advies inwinnen als astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of verergeren na het instellen van Salflutin.

Toenemende behoefte aan het gebruik van verlichtende medicatie (kortwerkende bronchodilatoren) of een verminderde reactie op verlichtende medicatie duidt erop dat de ziekte minder onder controle is en dat patiënten door een arts moeten worden geëvalueerd.

Wanneer astma plotseling en progressief minder onder controle is, is dit mogelijk levensbedreigend en moet de patiënt een dringende medische evaluatie ondergaan. Verhoging van de dosis met corticosteroiden dient te worden overwogen.

Zodra astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden de dosis inhalatiecorticosteroiden geleidelijk aan te verlagen en daarom moet worden overgeschakeld naar een alternatieve combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat die een lagere dosis van het inhalatiecorticosteroid bevat. Het is belangrijk dat patiënten regelmatig worden geëvalueerd bij dosisverlaging. De laagste dosis inhalatiecorticosteroiden moet worden gebruikt.

Voor patiënten met COPD die exacerbaties doormaken, is doorgaans behandeling met systemische corticosteroiden aangewezen. Daarom moeten patiënten geïnstrueerd worden medisch advies in te winnen wanneer de symptomen verergeren met Salflutin.

Vanwege het risico op exacerbatie mag behandeling met Salflutin niet abrupt worden gestaakt bij patiënten met astma. De therapie moet onder toezicht van een arts worden afgebouwd. Voor patiënten met COPD kan het stopzetten van de therapie ook gepaard gaan met symptomatische decompensatie; toezicht van een arts is aangewezen.

Net als bij alle inhalatiemedicatie met corticosteroiden, moet Salflutin met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en een schimmel-, virale of andere infectie van de luchtwegen. De aangewezen behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld, indien geïndiceerd.

#### Cardiovasculaire effecten

In zeldzame gevallen kan Salflutin bij hoge therapeutische doses hartaritmieën veroorzaken, bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriale fibrillatie, en een lichte tijdelijke verlaging van het kaliumgehalte in serum. Salflutin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of afwijkend hartritme alsook bij patiënten met diabetes mellitus, thyreotoxicose, niet-gecorrigeerde hypokaliëmie en patiënten met een predispositie voor lage kaliumgehalten in serum.

#### Hyperglykemie

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van stijging van de bloedglucosespiegel (zie rubriek 4.8); hiermee dient rekening te worden gehouden bij het voorschrijven van het middel aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

#### Paradoxaal bronchospasme

Net als bij andere inhalatietherapieën, kan na toediening van een dosis paradoxaal bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Salflutin moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

De farmacologische bijwerkingen van behandeling met een bèta-2-agonist, zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze met een reguliere therapie.

#### Hulpstoffen

Salflutin bevat per dosis maximaal 12,9 milligram lactose. Deze hoeveelheid veroorzaakt normaliter geen problemen bij mensen met een lactose-intolerantie.

#### Systemische effecten van corticosteroiden

Systemische effecten kunnen voorkomen met alle inhalaticorticosteroiden, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. De kans dat deze effecten optreden, is veel kleiner dan met orale corticosteroiden. Tot de mogelijke systemische effecten behoren Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, verminderde botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom, en in zeldzamere gevallen een reeks psychische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij adolescenten) (zie het kopje 'Pediatrie patiënten' hieronder voor informatie over de systemische effecten van inhalaticorticosteroiden bij adolescenten). **Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt geëvalueerd en dat de dosis inhalaticorticosteroiden wordt verlaagd tot de laagste dosis waarbij astma effectief onder controle blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalaticorticosteroiden kan leiden tot bijniersuppressie en acute bijniercrisis. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijniercrisis beschreven met doses van fluticasonpropionaat tussen 500 en 1000 microgram. Tot de situaties

die een acute bijniercrisis zouden kunnen uitlokken, behoren trauma, chirurgische ingreep, infectie of een snelle verlaging van de dosering. De symptomen zijn doorgaans vaag en kunnen bestaan uit anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, nausea, braken, hypotensie, verminderd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en toevallen. Bijkomende toediening van systemische corticosteroïden dient te worden overwogen tijdens perioden van stress of een electieve chirurgische ingreep.

De voordelen van therapie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat zouden de noodzaak van orale steroïden tot een minimum moeten beperken, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden kunnen gedurende aanzienlijke tijd het risico blijven lopen op een verminderde bijnierreserve. Daarom moeten deze patiënten met uiterste voorzichtigheid worden behandeld en moet de bijnierschorsfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten die in het verleden met spoed behandeling met een hoge dosis corticosteroïden nodig hadden, kunnen ook een risico lopen. Met deze kans op verminderde reserve dient altijd rekening te worden gehouden in spoedeisende en electieve situaties die wellicht stress veroorzaken, en behandeling met geschikte corticosteroïden moet overwogen worden. De mate van bijnierinsufficiëntie kan het advies van een specialist vereisen voordat electieve procedures plaatsvinden.

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma aanzienlijk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. Er is ook een grotere kans op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

#### Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk was, is waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn bewijzen van een verhoogd risico op pneumonie naarmate de dosis steroïden stijgt, maar geen enkel onderzoek heeft hierover definitief uitsluitsel gegeven.

Er is geen klinisch bewijs dat uitsluitsel geeft over verschillen in klassen met betrekking tot de omvang van het risico op pneumonie bij inhalatiecorticosteroïden.

Bij patiënten met COPD moeten artsen alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie, aangezien de klinische kenmerken van zulke infecties de symptomen van exacerbaties van COPD overlappen.

Tot de risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD behoren huidig rookgedrag, oudere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

Gegevens van een groot klinisch onderzoek (het Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) doen vermoeden dat Afro-Amerikaanse patiënten vergeleken met placebo een hoger risico liepen op ernstige ademhalingsgerelateerde voorvallen of overlijden wanneer salmeterol werd gebruikt (zie rubriek 5.1). Het is niet bekend of dit het gevolg was van farmacogenetische of andere factoren. Patiënten van zwart-Afrikaanse of Afro-Caribische herkomst moet derhalve worden gevraagd de behandeling voort te zetten, maar ze moeten medisch advies inwinnen als astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of verergeren tijdens gebruik van Salflutin.

#### Interacties met krachtige CYP3A4-remmers

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

#### Visuele stoornis

Bij gebruik van systemische en topische corticosteroïden kan visuele stoornis worden gemeld. Indien een patiënt zich presenteert met symptomen zoals wazig gezichtsvermogen of andere visuele stoornissen, dient te worden overwogen de patiënt te verwijzen naar een oftalmoloog ter evaluatie van mogelijke oorzaken.

Deze kunnen bestaan uit cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR of CSC) welke zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

#### Pediatrische patiënten

Met name adolescenten < 16 jaar die hoge doses fluticasonpropionaat gebruiken (doorgaans  $\geq 1000$  microgram/dag) kunnen risico lopen. Systemische effecten kunnen voorkomen, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. Tot de mogelijke systemische effecten behoren Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, acute bijniercrisis en groeivertraging bij adolescenten, en in zeldzamere gevallen een reeks psychische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er dient overwogen te worden de adolescent te verwijzen naar een pediatriesch longspecialist.

Aanbevolen wordt de groei van adolescenten die langdurige behandeling krijgen met inhalatiecorticosteroïd regelmatig te controleren. **De dosis inhalatiecorticosteroïden moet worden verlaagd tot de laagste dosis waarbij astma effectief onder controle blijft.**

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

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol afzwakken of tegenwerken. Zowel niet-selectieve als selectieve  $\beta$ -blokkers moeten worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om ze te gebruiken. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een bèta-2-agonist. Voorzichtigheid is met name geboden bij acute ernstige astma, aangezien dit effect sterker kan worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die een  $\beta$ -adrenerge stof bevatten, kan een potentieel additief effect hebben.

#### **Fluticasonpropionaat**

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na inhalatie, vanwege een uitgebreid first-pass metabolisme en de sterke systemische klaring door cytochroom P450 3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddelinteracties gemedieerd door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een onderzoek naar interacties bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde tweemaal daags 100 mg ritonavir (een zeer krachtige cytochroom P450 3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat honderden keren, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolconcentraties in serum. Er is geen informatie over deze interactie met geïnhaled fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaatgehalten in plasma wordt verwacht. Gevallen van Cushing-syndroom en bijniersuppressie zijn gemeld. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van glucocorticoïden.

In een klein onderzoek met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere afname van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers, zoals itraconazol, en matige CYP3A-remmers, zoals erytromycine, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische blootstelling van fluticasonpropionaat en het risico op systemische bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden en langdurige behandeling met zulke geneesmiddelen moet, indien mogelijk, worden vermeden.

#### **Salmeterol**

##### Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante stijging van de blootstelling aan salmeterol in plasma (1,4-voudige  $C_{max}$  en 15-voudige AUC). Dit kan resulteren in een toename van de incidentie van andere systemische effecten van behandeling met salmeterol (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een behandeling met alleen salmeterol of ketoconazol (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten werden niet waargenomen met betrekking tot bloeddruk, hartslag, bloedglucosespiegel en kaliumgehalte in bloed. Gelijktijdige behandeling met ketoconazol leidde niet tot een toename van de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol of een toename van stapeling van salmeterol bij herhaalde dosering.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol moet worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen van behandeling met salmeterol. Mogelijk is er een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, telitromycine, ritonavir).

#### Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 6 dagen resulteerde in een kleine maar niet-statistisch significante stijging van de blootstelling aan salmeterol (1,4-voudige  $C_{max}$  en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erytromycine werd niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

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

### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat salmeterol en fluticasonpropionaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch zijn. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van bèta-2-adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Salflutin bij zwangere vrouwen dient uitsluitend overwogen te worden indien het te verwachten voordeel voor de vrouw groter is dan een mogelijk risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosis van fluticasonpropionaat die nodig is om astma voldoende onder controle te houden, moet worden gebruikt bij de behandeling van zwangere vrouwen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of salmeterol en fluticasonpropionaat/metabolieten in humane moedermelk worden uitgescheiden.

Uit onderzoek is gebleken dat salmeterol en fluticasonpropionaat en hun metabolieten in de melk van zogende ratten worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Salflutin moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mensen. Dieronderzoek duidde echter niet op effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid.

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

Salflutin heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Aangezien Salflutin salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen het type en de ernst van bijwerkingen in verband met elk van de stoffen worden verwacht. Er is geen sprake van bijkomende bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee stoffen.

Bijwerkingen die verband hielden met salmeterol/fluticasonpropionaat worden hieronder gegeven, vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties zijn afkomstig van gegevens van klinisch onderzoek. Er werd geen rekening gehouden met de incidentie bij placebo.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiase van mond en keel Pneumonie (bij COPD-patiënten) Bronchitis Candidiase van de slokdarm	Vaak Vaak <sup>1, 3, 5</sup> Vaak <sup>1, 3</sup> Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties: Overgevoeligheidsreacties van de huid Angio-oedeem (voornamelijk gezichtsoedeem en orofaryngeaal oedeem) Ademhalingssymptomen (dyspneu) Ademhalingssymptomen (bronchospasme) Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock	Soms Zelden Soms Zelden Zelden
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid	Zelden <sup>4</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hyperglykemie	Vaak <sup>3</sup> Soms <sup>4</sup>
Psychische stoornissen	Angst Slaapstoornissen Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij adolescenten) Depressie, agressie (voornamelijk bij adolescenten)	Soms Soms Zelden Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn Tremor	Zeer vaak <sup>1</sup> Soms
Oogaandoeningen	Cataract Glaucoom Gezichtsvermogen wazig	Soms Zelden <sup>4</sup> Niet bekend <sup>4</sup>

Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
	Tachycardie	Soms
	Hartritme stoornissen (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Zelden
	Atriale fibrillatie	Soms
	Angina pectoris	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak <sup>2, 3</sup>
	Keelirritatie	Vaak
	Heesheid/dysfonie	Vaak
	Sinusitis	Vaak <sup>1, 3</sup>
	Paradoxaal bronchospasme	Zelden <sup>4</sup>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Kneuzingen	Vaak <sup>1, 3</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen	Vaak
	Traumafracturen	Vaak <sup>1, 3</sup>
	Artralgie	Vaak
	Myalgie	Vaak

<sup>1</sup> Vaak gemeld bij placebo

<sup>2</sup> Zeer vaak gemeld bij placebo

<sup>3</sup> Meldingen 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 behandeling met een bèta-2-agonist, zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze met reguliere therapie.

Net als bij andere inhalatietherapie, kan na toediening van een dosis paradoxaal bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Salflutin moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Vanwege de fluticasonpropionaat-component kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiase (spruw) van mond en keel, en in zeldzame gevallen van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als de incidentie van candidiase kan verlicht worden door na gebruik van het product de mond te spoelen met water en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiase van mond en keel kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie terwijl het gebruik van Salflutin wordt voortgezet.

#### Pediatrische patiënten

Tot mogelijke systemische effecten behoren Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie en groeivertraging bij adolescenten (zie rubriek 4.4). Adolescenten kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid, ervaren.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek over overdosering met Salflutin. Niettemin worden hieronder gegevens over overdosering met beide geneesmiddelen gegeven:

De verschijnselen en symptomen van een overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, stijgingen in systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Als de behandeling met Salflutin moet worden gestaakt vanwege een overdosering van de  $\beta$ -agonist-component van het geneesmiddel, moet worden overwogen een passende vervangende steroïdenbehandeling te starten. Ook kan hypokaliëmie optreden en daarom dienen de kaliumgehalten in serum te worden gecontroleerd. Kaliumsubstitutie dient te worden overwogen.

**Acuut:** acute inhalatie van hogere dan de aanbevolen doses fluticasonpropionaat kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierfunctie. Spoedeisende maatregelen zijn hiervoor niet nodig, aangezien de bijnierfunctie zich binnen enkele dagen herstelt, zoals blijkt uit metingen van de cortisolspiegel in plasma.

**Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat:** De bijnierreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met systemische corticosteroiden kan noodzakelijk zijn. Na stabilisatie moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroid in de aanbevolen dosis. Raadpleeg rubriek 4.4: risico van bijniersuppressie.

In gevallen van zowel acute als chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet therapie met Salflutin worden voortgezet in een geschikte dosering om de symptomen onder controle te houden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: adrenerge middelen in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen, ATC-code: R03AK06

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Salflutin bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die verschillende werkingen bezitten. De onderscheidenlijke werkingsmechanismen van de twee geneesmiddelen worden hieronder beschreven:

#### *Salmeterol:*

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) bèta-2-adrenoceptoragonist (sympaticomimeticum) 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 bij de aanbevolen doseringen van conventionele kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica.

#### *Fluticasonpropionaat:*

Fluticasonpropionaat gegeven als inhalatie in de aanbevolen doses heeft een ontstekingsremmende glucocorticoïde werking in de longen, resulterend in een afname van de symptomen en exacerbaties van astma, en met minder bijwerkingen dan bij systemische toediening van corticosteroiden.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Salmeterol en fluticasonpropionaat - klinisch onderzoek naar astma*

Een twaalf maanden durend onderzoek (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) bij 3416 volwassen en adolescente patiënten met persisterende astma vergeleek de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol en fluticasonpropionaat versus monotherapie met een inhalatiecorticosteroid (fluticasonpropionaat) om na te gaan of de doelen van astmacontrole konden worden bereikt. De behandeling werd om de 12 weken verhoogd totdat **\*\*totale controle** of de hoogste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel was bereikt. GOAL toonde aan dat bij meer patiënten behandeld met salmeterol en fluticasonpropionaat astmacontrole werd bereikt dan bij patiënten behandeld met ICS alleen; het onder controle brengen werd bereikt met een lagere dosis corticosteroiden.

\*Goed onder controle gebrachte astma werd sneller bereikt met salmeterol en fluticasonpropionaat dan met ICS alleen. Voor 50% van de proefpersonen bedroeg de tijd van behandeling tot een eerste afzonderlijke week van goed onder controle gebrachte astma 16 dagen voor salmeterol en fluticasonpropionaat vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van astmapatiënten die nog niet eerder steroïden hadden gebruikt, bedroeg de tijd tot een afzonderlijke week van goed onder controle gebrachte astma 16 dagen bij de behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat vergeleken met 23 dagen na behandeling met ICS.

Uit de algemene onderzoeksresultaten bleek het volgende:

<b>Percentage patiënten die voor astma *goede controle (WC, Well Controlled) en **totale controle (TC, Totally Controlled) bereikten over een periode van 12 maanden</b>				
<b>Behandeling vóór het onderzoek</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Geen ICS</b> (alleen SABA (kortwerkende bèta-agonist))	78%	50%	70%	40%
<b>Lage dosis ICS</b> ( $\leq$ 500 microgram beclometasondipropionaat (BDP) of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
<b>Middelhoge dosis ICS</b> ( $>$ 500 tot 1000 microgram beclometasondipropionaat (BDP) of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
<b>Gebundelde resultaten van de 3 behandelingsniveaus</b>	71%	41%	59%	28%

\*Astma goed onder controle – minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als ‘symptomen gedurende één korte periode tijdens de dag’), gebruik van een kortwerkende bèta-agonist (SABA) op minder dan of gelijk aan 2 dagen en minder dan of gelijk aan 4 keer/week, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die nopen tot wijziging van de therapie

\*\*Totale controle van astma – geen symptomen, geen gebruik van SABA, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die nopen tot wijziging van de therapie

De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat 50/100 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags kan worden overwogen als aanvankelijke onderhoudstherapie bij patiënten met matige, persistente astma voor wie het essentieel wordt geacht dat hun astma snel onder controle is (zie rubriek 4.2).

Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen bij 318 patiënten met persistente astma in de leeftijd van  $\geq$  18 jaar evalueerde de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosis) van salmeterol en fluticasonpropionaat gedurende twee weken. Uit het onderzoek bleek dat een verdubbeling van de inhalaties van elke sterkte van salmeterol en fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen leidde tot een kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de  $\beta$ -agonist (tremor bij 1 patiënt [1%] versus 0, hartkloppingen bij 6 [3%] versus 1 [ $<$  1%], spierkrampen bij 6 [3%] versus 1 [ $<$  1%]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalaticorticosteroïden (bijvoorbeeld candidiase van de mond bij 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid bij 2 [2%] versus 4 [2%]) vergeleken met één inhalatie tweemaal daags. Er dient rekening te worden gehouden met de kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de  $\beta$ -agonist indien de arts een verdubbeling van de dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat overweegt bij volwassen patiënten die kortstondig (maximaal 14 dagen) aanvullende therapie met inhalaticorticosteroïden nodig hebben.

*Salmeterol en fluticasonpropionaat - klinisch onderzoek naar COPD*

TORCH was een 3 jaar durend onderzoek naar het effect van behandeling met 50/500 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags, 50 microgram salmeterol tweemaal daags, 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) tweemaal daags of placebo op de mortaliteit ongeacht de oorzaak (*all-cause mortality*) bij patiënten met COPD. COPD-patiënten met een FEV<sub>1</sub>-aanvangswaarde (vóór een bronchodilatator) < 60% van de voorspelde normale waarde werden gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie. Gedurende het onderzoek was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bronchodilatoren en langdurige systemische corticosteroiden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten, ongeacht het stoppen van de onderzoeksmedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar voor salmeterol en fluticasonpropionaat versus placebo.

	<b>Placebo</b> N = 1524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1521	<b>FP 500</b> N = 1534	<b>Salmeterol en fluticasonpropionaat 50/500</b> N = 1533
<b>Mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar</b>				
Aantal gevallen van overlijden (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risicoratio versus placebo (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Risicoratio salmeterol en fluticasonpropionaat 50/500 versus componenten (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	n.v.t.

1. Niet significante p-waarde na correctie voor 2 tussentijdse analyses voor de vergelijking van primaire werkzaamheid van een log-rangordeanalyse gestratificeerd naar rookgedrag.

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij proefpersonen die werden behandeld met salmeterol en fluticasonpropionaat, hoewel dit geen statistisch significant niveau  $p \leq 0,05$  bereikte.

Het percentage patiënten dat binnen 3 jaar overleed als gevolg van oorzaken die verband hielden met COPD bedroeg 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor salmeterol en fluticasonpropionaat.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, fluticasonpropionaat en placebo was het gemiddeld aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar met salmeterol en FP significant verminderd (gemiddeld aantal in de groep met salmeterol en fluticasonpropionaat was 0,85 vergeleken met 0,97 in de salmeterolgroep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep). Dit vertaalt zich in een 25% afname in het percentage matige tot ernstige exacerbaties (95%-BI: 19% tot 31%;  $p < 0,001$ ) vergeleken met placebo, 12% afname vergeleken met salmeterol (95%-BI: 5% tot 19%;  $p = 0,002$ ) en 9% afname vergeleken met FP (95%-BI: 1% tot 16%;  $p = 0,024$ ). Vergeleken met placebo reduceerden salmeterol en FP het percentage exacerbaties significant, respectievelijk met 15% (95%-BI: 7% tot 22%;  $p < 0,001$ ) en 18% (95%-BI: 11% tot 24%;  $p < 0,001$ ).

In vergelijking met placebo was de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende drie jaar voor salmeterol en fluticasonpropionaat vergeleken met placebo was -3,1 eenheden (95%-BI: -4,1 tot -2,1;  $p < 0,001$ ); vergeleken met salmeterol was dit -2,2 eenheden ( $p < 0,001$ ) en vergeleken met FP was dit -1,2 eenheden ( $p = 0,017$ ). Een daling met 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte 3-jaarswaarschijnlijkheid voor het krijgen van pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor salmeterol en fluticasonpropionaat (risicoratio voor salmeterol en fluticasonpropionaat versus placebo: 1,64; 95%-BI: 1,33 tot 2,01;  $p < 0,001$ ). Er was geen toename in pneumoniegereleerd overlijden; het aantal gevallen van overlijden tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor salmeterol en fluticasonpropionaat. Er was geen significant verschil in de kans op botfracturen (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP en 6,3% salmeterol en fluticasonpropionaat); de risicoratio voor salmeterol en fluticasonpropionaat versus placebo: 1,22; 95%-BI: 0,87 tot 1,72;  $p = 0,248$ .

Uit placebogecontroleerd klinisch onderzoek, over een periode van 6 en 12 maanden, is gebleken dat regelmatig gebruik van 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat de longfunctie verbetert en de kortademigheid en het gebruik van aanvalsmedicatie vermindert.

De onderzoeken SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, replicatieonderzoeken met parallelle groepen waarbij het effect van 50/250 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags (een dosis die niet is goedgekeurd voor de behandeling van COPD in de Europese Unie) werd vergeleken met 50 microgram salmeterol tweemaal daags voor wat betreft het jaarlijkse percentage matige/ernstige exacerbaties bij proefpersonen met COPD met een FEV<sub>1</sub> van minder dan 50% van de voorspelde waarde en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties waren gedefinieerd als verergering van symptomen waarvoor behandeling vereist was met orale corticosteroiden en/of antibiotica of een ziekenhuisopname van de patiënt.

De onderzoeken hadden een inlooperperiode van 4 weken. Tijdens die periode kregen alle proefpersonen open-label 50/250 microgram salmeterol/FP om de farmacotherapie van COPD te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde onderzoeksmedicatie gedurende 52 weken. De proefpersonen werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar 50/250 microgram salmeterol/FP (totale ITT  $n = 776$ ) of salmeterol (totale ITT  $n = 778$ ). Vóór de inlooperperiode zetten de proefpersonen het gebruik van voorafgaande medicatie voor COPD stop, met uitzondering van kortwerkende bronchodilatoren. Het gelijktijdige gebruik van langwerkende bronchodilatoren voor inhalatie (bèta-2-agonisten en anticholinerge middelen), combinatieproducten van ipratropium/salbutamol, orale bèta-2-agonisten en theofyllinepreparaten was niet toegestaan tijdens de behandelingsperiode. Orale corticosteroiden en antibiotica waren toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties, met specifieke richtlijnen voor het gebruik. Gedurende de onderzoeken gebruikten de proefpersonen salbutamol naar behoefte.

Uit de resultaten van beide onderzoeken bleek dat behandeling met 50/250 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat leidde tot een significant lager jaarlijks percentage van matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per proefpersoon per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95%-BI: 0,58 tot 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per proefpersoon per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95%-BI: 0,58 tot 0,83,  $p < 0,001$ ). Vergeleken met salmeterol waren de bevindingen voor de uitkomstmaten voor secundaire werkzaamheid (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse percentage van exacerbaties waarvoor orale corticosteroiden nodig waren en FEV<sub>1</sub> vóór de ochtenddosis (VM)) op significante wijze in het voordeel van 50/250 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags. Vergeleken met salmeterol waren de bijwerkingenprofielen vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en bekende lokale bijwerkingen (candidiase en dysfonie) in de groep met 50/250 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags. Voorvallen die verband hielden met pneumonie werden gemeld voor 55 (7%) proefpersonen in de groep met 50/250 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags en 25 (3%) in de salmeterolgroep. De toegenomen incidentie van gemelde pneumonie met 50/250 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags blijkt vergelijkbaar te zijn met de incidentie gemeld na behandeling met 50/500 microgram salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags in TORCH.

#### *De Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)*

SMART was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 28 weken durend onderzoek met parallelle groepen in de VS waarbij 13.176 patiënten werden gerandomiseerd naar salmeterol (50 microgram tweemaal daags) en 13.179 patiënten naar placebo naast hun gebruikelijke

IE/H/0928/001/IB/021

therapie voor astma. Patiënten werden ingeschreven als ze  $\geq 12$  jaar oud waren, astma hadden en op dat moment astmamedicatie gebruikten (maar niet een LABA). Het aanvankelijke gebruik van ICS bij inschrijving in het onderzoek werd genoteerd, maar was niet vereist in het onderzoek. Het primaire eindpunt in SMART was het gecombineerde aantal gevallen van ademhalingsgerelateerd overlijden en ademhalingsgerelateerde levensbedreigende voorvallen.

#### Belangrijkste bevindingen van SMART: primair eindpunt

Patiëntengroep	Aantal voorvallen van primair eindpunt/aantal patiënten		Relatief risico (95%-betrouwbaarheidsintervallen)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Afro-Amerikaanse patiënten</b>	<b>20/2366</b>	<b>5/2319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Het in vet gedrukte risico is statistisch significant bij het 95%-niveau.)

#### Belangrijkste bevindingen van SMART naar gebruik van inhalatiesteroïden bij aanvang: secundaire eindpunten

	Aantal voorvallen van secundair eindpunt/aantal patiënten		Relatief risico (95%-betrouwbaarheidsintervallen)
	salmeterol	placebo	
<b>Ademhalingsgerelateerd overlijden</b>			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Gecombineerde gevallen van astmagerelateerd overlijden of levensbedreigend voorval</b>			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Astmagerelateerd overlijden</b>			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	9/7049	0/7041	*

(\* = kon niet worden berekend omdat er geen voorvallen waren in de placebogroep. Het risico in vet gedrukt is statistisch significant bij het 95%-niveau. De secundaire eindpunten in de tabel hierboven bereikten statistische significantie bij de gehele populatie.) De secundaire eindpunten van gecombineerde gevallen van overlijden of levensbedreigende voorvallen ongeacht de oorzaak, overlijden ongeacht de oorzaak of ziekenhuisopnames ongeacht de oorzaak bereikten geen statistische significantie voor de volledige populatie.

#### Pediatrische patiënten

In onderzoek SAM101667, met 158 kinderen van 6 tot en met 16 jaar met symptomatische astma, is de combinatie van salmeterol/fluticasonpropionaat even doeltreffend als een verdubbeling van de dosis van fluticasonpropionaat voor het onder controle brengen van de symptomen en voor de longfunctie. Dit onderzoek was niet bedoeld als onderzoek naar het effect op exacerbaties.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor farmacokinetische doeleinden kan elke component afzonderlijk worden beschouwd.

### Salmeterol

Salmeterol is lokaal in de long werkzaam. Daarom zijn plasmagehalten geen indicatie voor therapeutische effecten. Daarnaast zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van salmeterol vanwege de technische moeilijkheden om het geneesmiddel in plasma te beoordelen, gezien de lage plasmaconcentraties bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) die worden bereikt na inhalatie.

### Fluticasonpropionaat

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

Systemische absorptie vindt grotendeels via de longen plaats en is in het begin snel en vervolgens langdurig. De rest van de geïnhaleerde dosis kan worden ingeslikt, maar draagt minimaal bij tot systemische blootstelling. Dit komt door de lage oplosbaarheid in water en door presystemische metabolisering, resulterend in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. Er is een lineaire toename in systemische blootstelling bij toename van de geïnhaleerde dosis.

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

De binding aan plasma-eiwit bedraagt 91%.

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is metabolisering tot een inactieve carboxylzuurmetabooliet door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Ook andere niet-geïdentificeerde metaboolieten worden in de feces aangetroffen.

De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar. Minder dan 5% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van metaboolieten. Het grootste deel van de dosis wordt in de feces uitgescheiden in de vorm van metaboolieten en ongewijzigd geneesmiddel.

### Pediatrie patiënten

In een farmacokinetische populatieanalyse met gebruikmaking van gegevens uit 9 gecontroleerde klinische onderzoeken met een andere inhalator (Diskus-inhalator voor afgemeten doses) waar 350 astmapatiënten in de leeftijd van 4 tot 77 jaar aan deelnamen, werd een hogere systemische blootstelling van fluticasonpropionaat gezien na behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat Diskus 50/100 vergeleken met fluticasonpropionaat Diskus 100.

Geometrische gemiddelde ratio [90%-BI] voor de vergelijking van salmeterol/fluticasonpropionaat versus fluticasonpropionaat Diskus in adolescenten/volwassenen populaties

Behandeling (test versus ref.)	Populatie	AUC	C <sub>max</sub>
Salmeterol/fluticasonpropionaat Diskus 50/100 fluticason propionaat Diskus 100	Adolescenten/volwassenen (≥ 12 jaar)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

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

De enige zorgen ten aanzien van de veiligheid voor menselijk gebruik op basis van dieronderzoek naar salmeterol en fluticasonpropionaat afzonderlijk toegediend, waren effecten die verband hielden met overmatige farmacologische werkingen.

In dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is aangetoond dat glucocorticosteroïden tot misvormingen leiden (gespleten verhemelte, skeletafwijkingen). De resultaten van dit experimentele dieronderzoek lijken niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. Dieronderzoek met salmeterol duidde alleen op embryofetale toxiciteit bij hoge blootstellingsniveaus. Na gelijktijdige toediening werd een verhoogde incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige ossificatie van het os occipitale waargenomen bij ratten in doses die in verband worden gebracht met bekende afwijkingen die door glucocorticoiden worden veroorzaakt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat (dat melkeiwitten bevat).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 30 °C, in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

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

Blisterverpakkingen gemaakt van polyamide (OPA)/aluminium/polyvinylchloride (PVC)/aluminium/polyethyleentereftalaat (PET)/papier in een inhalator van gegoten kunststof en met een mondstuk en dosisteller. De inhalator is verpakt in een kartonnen doos. Eén inhalator bevat 60 inhalaties.

De inhalatoren van kunststof zijn verkrijgbaar in kartonnen verpakkingen van 1 x 60 doses, 2 x 60 doses, 3 x 60 doses of 10 x 60 doses Salflutin.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

De Salflutin-inhalator geeft een poeder af dat in de longen wordt geïnhaleerd. Een dosisindicator op de inhalator geeft het aantal overgebleven doses aan. Zie de patiëntenbijsluiters voor gedetailleerde instructies voor gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Propellergatan 2  
SE-211 15 Malmö  
Zweden

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

RVG 120133

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2018  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 25 september 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.4 en 6.6: 22 augustus 2023