

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salfuler Easyhaler 50/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Salfuler Easyhaler 50/500 microgram: Elke afgegeven dosis (de dosis uit het mondstuk) bevat 48 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 476 microgram fluticasonpropionaat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect: 17 mg lactosemonohydraat per afgegeven dosis

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in een inhalator die afgemeten doses afgeeft (Easyhaler)  
Wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Astma

Salfuler Easyhaler is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende  $\beta_2$ -agonist en inhalatiecorticosteroïde) aangewezen is:

- Patiënten met astma die niet voldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïde en kortwerkende  $\beta_2$ -agonist voor inhalatie die indien nodig moet worden gebruikt
- of
- patiënten van wie de astma al onder controle is met zowel een inhalatiecorticosteroïde als een langwerkende  $\beta_2$ -agonist

##### Chronisch obstructieve longziekte (COPD)

Salfuler Easyhaler is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met een voorspelde normale FEV<sub>1</sub>-waarde < 60% (voorafgaand aan gebruik van een bronchusverwijder) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen ondervinden ondanks een onderhoudsbehandeling met een bronchusverwijder.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Salfuler Easyhaler 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 de salmeterol/fluticasonpropionaat inhalator die ze krijgen optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt gewijzigd. **De dosering moet worden getitreerd tot de laagste dosering waarbij de symptomen effectief onder controle blijven.**

Salfuler Easyhaler wordt niet in de handel gebracht in sterktes lager dan 50/500 microgram. Wanneer het gepast is om af te bouwen naar een lagere sterkte die niet beschikbaar is voor Salfuler Easyhaler, is een overschakeling naar een alternatieve vaste-dosiscombinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat nodig die een lagere dosis van de inhalatiecorticosteroïde bevat.

Patiënten moeten de sterkte van salmeterol/fluticasonpropionaat inhalator krijgen die de aangewezen dosering van fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van hun ziekte. Als een bepaalde patiënt doseringen nodig heeft die buiten het aanbevolen schema vallen, moeten geschikte doseringen van een  $\beta_2$ -agonist en/of corticosteroïde worden voorgeschreven.

### Aanbevolen dosering

#### **Astma**

##### Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

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

Salfuler Easyhaler is niet bedoeld als astmabehandeling wanneer een vaste-dosiscombinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat voor de eerste keer vereist is. Patiënten moeten de behandeling aanvangen met een vaste-dosiscombinatie die een lagere dosis van het corticosteroïde-bestanddeel bevat en deze zal dan worden opgetitreerd met betrekking tot de corticosteroïdedosis totdat de astma onder controle is gebracht.

Wanneer de astma onder controle is gebracht moet de behandeling herbekeken worden en moet er overwogen worden of de patiënt stapsgewijs de medicatie moet afbouwen door het toedienen van een alternatieve vaste-dosiscombinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat, die een lagere dosis van de inhalatiecorticosteroïde bevat, en dan uiteindelijk tot enkel een inhalatiecorticosteroïde. Het is belangrijk om de patiënt regelmatig op te volgen wanneer de behandeling stapsgewijs wordt afgebouwd.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking met enkel geïnhaleerd fluticasonpropionaat, dat wordt gebruikt als aanvankelijke onderhoudstherapie wanneer een of twee van de criteria voor ernst ontbreekt/ontbreken. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerstelijnsbehandeling.

##### *Pediatrische patiënten*

Salfuler Easyhaler mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar.

## COPD

Volwassenen:

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

### Speciale patiëntengroepen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten of bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Salfuler Easyhaler bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

### Wijze van toediening

Voor inhalatie.

#### *Instructies voor het correcte gebruik van Salfuler Easyhaler;*

De inhalator wordt aangedreven door de inspiratoire luchtstroom, wat betekent dat op het moment dat de patiënt inademt door het mondstuk, de stof de ingeademde lucht zal volgen tot in de luchtwegen. Bij astma patiënten en COPD patiënten met milde tot zeer ernstige luchtstroom beperkingen werd aangetoond dat ze in staat waren om een voldoende luchtstroom te genereren zodat de Easyhaler zijn therapeutische dosis kan afleveren (zie rubriek 5.1).

Let op: het is belangrijk om de patiënt te instrueren

- Om de instructies voor correct gebruik aandachtig te lezen. Deze instructies staan in de bijsluiter die in de verpakking van elke Salfuler Easyhaler zit ingesloten.
- Om de inhalator rechtop te houden en hem vast te houden tussen de duim en vinger
- Om de inhalator 3 tot 5 maal krachtig op en neer te schudden voor activering
- Om de inhalator te activeren (“klik”) voor inhalatie
- Om krachtig en diep in te ademen door het mondstuk om zeker te weten dat een optimale dosis wordt afgeleverd in de longen
- Om de adem in te houden na inhalatie gedurende minstens 5 seconden
- Om nooit uit te ademen via het mondstuk. Dit zal resulteren in een reductie van de afgeleverde dosis. Indien dit toch voorvalt moet de patiënt worden geïnstrueerd om met het mondstuk op de tafel of de handpalm te tikken om het poeder te verwijderen en om vervolgens de doseerprocedure te herhalen.
- Om nooit het toestel meer dan een keer te activeren zonder inhalatie van het poeder. Indien dit toch voorvalt moet de patiënt worden geïnstrueerd om met het mondstuk op de tafel of de handpalm te tikken om het poeder te verwijderen en om vervolgens de doseerprocedure te herhalen.
- Om altijd het stofkapje (en indien in gebruik, het beschermende omhulsel te sluiten) terug te plaatsen na gebruik om een accidentele activering van het toestel te voorkomen (dit kan resulteren in een over- of onderdosering voor de patiënt bij het volgende gebruik).
- Om de mond met water te spoelen en/of de tanden te poetsen na inhalatie van de onderhoudsdosis om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren.
- Om nooit water te gebruiken om de inhalator schoon te maken omdat het poeder gevoelig is voor vocht.
- Om Salfuler Easyhaler te vervangen wanneer de teller nul bereikt ook al kan er nog poeder geobserveerd worden binnen de inhalator.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (lactose, dat een kleine hoeveelheid melkproteïnen bevat).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Verslechtering van de ziekte

Salfuler Easyhaler mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchusverwijder noodzakelijk is. Patiënten moeten worden geadviseerd hun inhalator, die voor de verlichting van een acute astma-aanval moet worden gebruikt, te allen tijde binnen handbereik te houden.

Salfuler Easyhaler mag niet worden opgestart bij patiënten 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 de behandeling met Salfuler Easyhaler. 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 opstarten van Salfuler Easyhaler.

Een toegenomen noodzaak van het gebruik van verlichtende medicatie (kortwerkende bronchusverwijders) of een verminderde reactie op verlichtende medicatie duidt erop dat astma minder onder controle is en dat patiënten door een arts moeten worden geëvalueerd.

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

Zodra astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden de dosering Salfuler Easyhaler geleidelijk aan te verlagen. Het is belangrijk dat patiënten regelmatig worden geëvalueerd bij doseringsverlaging. De laagste effectieve dosering Salfuler Easyhaler moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

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

Behandeling met Salfuler Easyhaler mag niet abrupt worden gestaakt bij patiënten met astma vanwege het risico op exacerbatie. 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.

Zoals met alle inhalatiemedicatie die corticosteroiden bevat, moet Salfuler Easyhaler met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en een schimmel-, virus- of andere infectie van de luchtwegen. Een geschikte behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld, indien geïndiceerd.

#### Cardiovasculaire effecten

In zeldzame gevallen kan Salfuler Easyhaler bij hoge therapeutische dosering hartaritmieën veroorzaken, bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriale fibrillatie, en een lichte tijdelijke verlaging van het kaliumgehalte in serum. Salfuler Easyhaler 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.

### Hyperglycemie

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van stijging van de bloedglucosespiegel (zie rubriek 4.8); hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer er wordt voorgeschreven aan patiënten met een geschiedenis van diabetes mellitus.

### Paradoxe bronchospasme

Zoals bij andere inhalatietherapieën, kan na toediening van een dosis paradoxale bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxe bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchusverwijder en moet onmiddellijk worden behandeld. Salfuler Easyhaler 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  $\beta_2$ -agonist, zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze bij onderhoudsdosering.

### Systemische corticosteroiden effecten

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

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doseringen inhalaticorticosteroiden kan leiden tot bijniersuppressie en acute bijniercrisis. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijniercrisis beschreven met doseringen van fluticasonpropionaat tussen 500 en minder dan 1000 microgram. Tot de situaties die een acute bijniercrisis zouden kunnen uitlokken, horen 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, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en toevallen. Bijkomende toediening van systemische corticosteroiden dient te worden overwogen tijdens periodes van stress of een electieve chirurgische ingreep.

De voordelen van een 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 gepaste behandeling 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 het 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 CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSC) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

### Pneumonie in 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 dosering steroïden stijgt, maar niet alle studies hebben hierover definitief uitsluitel gegeven. Er is geen klinisch bewijs dat uitsluitel geeft over verschillen binnen 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 horen roken, oudere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

### 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 palpitaties). 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).

## Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar die hoge doseringen van fluticasonpropionaat gebruiken (doorgaans  $\geq 1000$  microgram/dag) kunnen in het bijzonder risico lopen. Systemische effecten kunnen voorkomen, met name bij hoge doseringen die langdurig worden voorgeschreven. Tot de mogelijke systemische effecten horen syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, acute bijniercrisis en groeivertraging bij kinderen en adolescenten, en in zeldzamere gevallen een reeks psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er dient overwogen te worden het kind of de adolescent te verwijzen naar een pediatrisch longspecialist.

Het wordt aanbevolen om de lengte van kinderen, die langdurige behandeling krijgen met inhalatiecorticosteroiden, regelmatig te controleren. **De dosering inhalatiecorticosteroiden moet altijd worden verlaagd tot de laagste dosering waarbij astma effectief onder controle blijft.**

## Hulpstoffen

Salfuler Easyhaler bevat 16,8 mg lactose/dosis als hulpstof. Deze hoeveelheid veroorzaakt normaliter geen problemen bij mensen met een lactose intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkproteïnen die allergische reacties kunnen veroorzaken.

## **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 veroorzaakt worden door therapie met een  $\beta_2$ -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 gemedieerd door cytochroom CYP3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddelinteracties gemedieerd door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een studie naar interacties bij gezonde personen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde tweemaal daags 100 mg ritonavir (een zeer krachtige cytochroom CYP3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat honderden keren, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolconcentraties in serum. Er is geen informatie over deze interactie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaatgehalten in plasma wordt verwacht. Gevallen van syndroom van Cushing 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 kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling aan fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere afname van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen.

Bij gelijktijdige behandeling met andere CYP3A-remmers, zoals itraconazol en geneesmiddelen die cobicistat bevatten, en matige CYP3A4-remmers, zoals erytromycine, wordt ook een verhoging verwacht van het risico op systemische bijwerkingen. Combinaties moeten vermeden worden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

## **Salmeterol**

### *Krachtige CYP3A4 remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen 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 palpitations) 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 toediening van 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 personen gedurende 6 dagen resulteerde in een kleine maar statistisch niet-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 grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat salmeterol en fluticasonpropionaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch zijn. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroïden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Salfuler Easyhaler bij zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden indien het te verwachten voordeel voor de vrouw groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosering 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 de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit studies 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 Salfuler Easyhaler moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

Aangezien Salfuler Easyhaler salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen het type en de ernst van bijwerkingen in verband met elk van de werkzame stoffen worden verwacht. Er is geen sprake van bijkomende bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee werkzame 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). Frequenties zijn afkomstig van gegevens van klinische studies. Er werd geen rekening gehouden met de incidentie bij placebo.

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Orale candidiasis	Vaak
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	Vaak <sup>1,3,5</sup>
	Bronchitis	Vaak <sup>1,3</sup>
	Candidaoesofagitis	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties:	
	Overgevoeligheidsreacties van de huid	Soms

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Angio-oedeem (voornamelijk gezichtsoedeem en orofaryngeaal oedeem)	Zelden
	Ademhalingssymptomen (dyspneu)	Soms
	Ademhalingssymptomen (bronchospasme)	Zelden
	Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid	Zelden <sup>4</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak <sup>3</sup>
	Hyperglykemie	Soms <sup>4</sup>
Psychische stoornissen	Angst	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	Zelden
	Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak <sup>1</sup>
	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Cataract	Soms
	Glaucoom	Zelden <sup>4</sup>
	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	Niet bekend
Hartaandoeningen	Palpitaties	Soms
	Tachycardie	Soms
	Hartritmestoornissen (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Zelden
	Atriale fibrillatie	Soms

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	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>
	Paradoxale 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

1. Vaak gemeld bij placebo
2. Zeer vaak gemeld bij placebo
3. Meldingen gedurende 3 jaar in een COPD-studie
4. Zie rubriek 4.4
5. Zie rubriek 5.1

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van behandeling met een  $\beta_2$ -agonist, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze met onderhoudsbehandeling.

Zoals ook bij andere inhalatietherapieën kan na toediening van een dosis paradoxale bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxale bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchusverwijder en moet onmiddellijk worden behandeld. Salfuler Easyhaler 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 orale candidiasis (spruw), en in zeldzame gevallen van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als de incidentie van candidiasis van mond en keel kan verlicht worden door na gebruik van het product de mond te spoelen met water en het water uit te spuwen en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis van mond en keel kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie terwijl het gebruik van Salfuler Easyhaler wordt voortgezet.

## Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie en groeivertraging bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid, ervaren.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinische studies naar overdosering met Salfuler Easyhaler. Beschikbare gegevens over overdosering met individuele componenten volgen hieronder:

De verschijnselen en symptomen van een overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, stijgingen in systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Als de behandeling met Salfuler Easyhaler 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. Kaliumsuppletie moet worden overwogen.

**Acute overdosering:** acute inhalatie van hogere dan de aanbevolen dosis 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 met geïnhaleerd fluticasonpropionaat:** de bijnierreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met systemische corticosteroïden kan noodzakelijk zijn. Na stabilisatie moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroïde in de aanbevolen dosering. Zie rubriek 4.4: risico op bijniersuppressie.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenerge middelen in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen.

ATC-code: R03AK06

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Salfuler Easyhaler bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die verschillende werkingsmechanismen hebben. De respectieve werkingsmechanismen van beide werkzame stoffen worden hieronder beschreven.

#### Salmeterol:

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

Salmeterol geeft een langere bronchusverwijding, die ten minste 12 uur duurt, dan de aanbevolen dosering van conventionele kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten.

#### Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat gegeven als inhalatie in de aanbevolen dosering heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroïde 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

##### Klinische studies bij astma

In een twaalf maanden durende studie (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) bij 3416 volwassen en adolescenten met persisterende astma, werden de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat (FP) vergeleken met die van een inhalatiecorticosteroïde (fluticasonpropionaat; FP) alleen. Dit is om te bepalen of de doelstellingen van astmamanagement haalbaar waren. De dosering werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd tot **\*\*totale astmabeheersing** was verkregen of totdat de hoogste dosering van het studiegeneesmiddel was bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmabeheersing bereikten met salmeterol/FP dan met inhalatiecorticosteroïden (ICS) alleen en dat deze beheersing werd bereikt met een lagere corticosteroiddosis.

\**Goede astmabeheersing* werd sneller bereikt met salmeterol/FP dan met ICS alleen. De behandelingsduur waarbij 50% van de patiënten de eerste individuele *goed beheerste* week bereikte, was 16 dagen voor salmeterol/FP vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van steroid-naïeve astmapatiënten was de tijd nog tot een individuele *goed beheerste* week 16 dagen in de groep die met salmeterol/FP behandeld werd, vergeleken met 23 dagen na behandeling met ICS.

De studieresultaten toonden aan:

Percentage patiënten dat *goed beheerst (WC) en **totaal beheerst (TC) astma bereikte in 12 maanden				
Behandeling vóór de studie	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen kortwerkende bronchusverwijders)	78%	50%	70%	40%
Lage dosis ICS ( $\leq$ 500 microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
Matige dosis ICS ( $>$ 500 tot 1000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Gebundelde resultaten van de 3 behandelingsniveaus	71 %	41%	59%	28%

\* WC: Goede astmabeheersing – 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’), minder dan of gelijk aan 2 dagen SABA-gebruik en minder dan of gelijk aan 4 gebeurtenissen per week, groter dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

\*\* TC: Totale astmabeheersing – geen symptomen, geen SABA-gebruik, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

De resultaten van deze studie suggereren dat salmeterol/FP 50/100 microgram tweemaal daags kan worden overwogen als aanvankelijke onderhoudstherapie bij patiënten met matige persisterende astma voor wie een snelle beheersing van astma essentieel is.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallele groepen bij 318 patiënten met persisterende astma met een leeftijd van  $\geq$  18 jaar werden gedurende twee weken de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van tweemaal daags twee inhalaties (dubbele dosering) salmeterol/FP geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat een verdubbeling van het aantal inhalaties van elke sterkte salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen, in vergelijking tot tweemaal daags één inhalatie, resulteerde in een lichte stijging van  $\beta$ -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 (bijvoorbeeld orale candidiasis – 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid – 2 [2%] versus 4 [2%]). Er dient rekening te worden gehouden met de kleine toename van  $\beta$ -agonist-gerelateerde bijwerkingen als de arts een verdubbeling van de dosering van Salfuler Easyhaler overweegt bij volwassen patiënten die kortstondig (maximaal 14 dagen) aanvullende therapie met inhalatiecorticosteroiden nodig hebben.

### Klinische studies naar COPD

TORCH was een 3 jaar durende studie bij COPD-patiënten naar het effect op de totale mortaliteit van behandeling met 50/500 microgram salmeterol/FP inhalatiepoeder tweemaal daags, 50 microgram salmeterol inhalatiepoeder tweemaal daags, 500 microgram FP inhalatiepoeder tweemaal daags of placebo. COPD-patiënten met een FEV<sub>1</sub>-aanvangswaarde (vóór een bronchusverwijder)  $<$ 60% van de voorspelde normale longfunctie werden gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie. Gedurende de studie was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bronchusverwijders en chronische

systemische corticosteroïden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten, ongeacht of de studiemedicatie gestaakt was of niet. Het primaire eindpunt was reductie van de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar voor salmeterol/FP versus placebo.

	<b>Placebo</b> N = 1.524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1.521	<b>FP 500</b> N = 1.534	<b>Salmeterol/ FP 50/500</b> N = 1,533
Mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar				
Aantal gevallen van overlijden (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico versus placebo (BI) 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>
Relatief risico salmeterol/FP 50/500 versus componenten (BI) 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 interim-analyses van de primaire werkzaamheidsvergelijking van een log-rangordeanalyse gestratificeerd voor rokers

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

Het percentage patiënten dat binnen 3 jaar overleed aan COPD-gerelateerde oorzaken was 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor salmeterol/FP.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, fluticasonpropionaat en placebo was het gemiddelde aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar met salmeterol/FP significant verminderd (gemiddelde incidentie in de groep met salmeterol/FP is 0,85 vergeleken met 0,97 in de salmeterolgroep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep). Dit komt neer op een 25% afname in de incidentie van 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%;  $p = 0,024$ ). Salmeterol en FP reduceerden de exacerbatie-incidentie significant vergeleken met placebo, met respectievelijk 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 gezondheidgerelateerde 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/FP 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 waarschijnlijkheid om in 3 jaar een pneumonie als bijwerking te krijgen was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor salmeterol/FP (relatief risico voor salmeterol/FP versus placebo: 1,64; 95% BI: 1,33 tot 2,01;  $p < 0,001$ ). Er was geen toename in pneumoniegerelateerd 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/FP. Er was geen significant verschil in de kans op botfracturen (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP en 6,3% salmeterol/FP); de *hazard ratio* voor salmeterol/FP versus placebo: 1,22; 95% BI: 0,87 tot 1,72;  $p = 0,248$ .

Uit placebogecontroleerde, klinische studie, over een periode van 6 en 12 maanden, is gebleken dat een regelmatig gebruik van 50/500 microgram salmeterol/FP de longfunctie verbetert en de kortademigheid en het gebruik van aanvalsmedicatie vermindert.

De studies SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, replicatiestudies met parallelle groepen waarbij het effect van 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags (een dosering 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 van matige/ernstige exacerbaties bij personen 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 studies hadden een aanlooperperiode van 4 weken. Tijdens die periode kregen alle personen open-label 50/250 microgram salmeterol/FP om de farmacotherapie van COPD te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde studiemedicatie gedurende 52 weken. Personen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 50/250 microgram salmeterol/FP (totale ITT  $n = 776$ ) of salmeterol (totale ITT  $n = 778$ ). Vóór de aanlooperperiode zetten personen het gebruik van voorafgaande medicatie voor COPD stop, met uitzondering van kortwerkende bronchusverwijders. Het gelijktijdige gebruik van langwerkende geïnhalerde bronchusverwijders ( $\beta_2$ -agonisten en anticholinergica), combinatieproducten van ipratropiumbromide/salbutamol, orale  $\beta_2$ -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 studies gebruikten de personen salbutamol naar behoefte.

Uit de resultaten van beide studies bleek dat behandeling met 50/250 microgram salmeterol/FP leidde tot een significant lager jaarlijks percentage van matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per patiënt per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per patiënt per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83,  $p < 0,001$ ). De resultaten voor de secundaire werkzaamheidscriteria (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse percentage van exacerbaties waarvoor orale corticosteroiden nodig waren en FEV<sub>1</sub> vóór de ochtenddosering) lieten zien dat 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags significant gunstiger was dan salmeterol. De bijwerkingenprofielen waren vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en bekende lokale bijwerkingen (candidiasis en dysfonie) in de groep met 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags vergeleken met salmeterol. Pneumonie-gerelateerde gebeurtenissen werden gemeld bij 55 (7%) personen in de groep met 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags en bij 25 (3%) in de salmeterolgroep. De toegenomen incidentie van gerapporteerde pneumonie met 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags blijkt vergelijkbaar te zijn met de



incidentie gemeld na behandeling met 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags in de TORCH-studie.

## Astma

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

SMART was een 28 weken durende multicenter studie in de Verenigde Staten die de veiligheid van salmeterol evalueerde ten opzichte van placebo, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij volwassenen en adolescenten. Hoewel er geen significante verschillen waren in het primaire eindpunt van het gecombineerde aantal gevallen van ademhalingsgerelateerd overlijden en ademhalingsgerelateerde levensbedreigende voorvallen, toonde de studie een significante toename van aan astma gerelateerde overlijdens in patiënten die salmeterol ontvingen (13 overlijdens van de 13.176 patiënten in behandeling met salmeterol ten opzichte van 3 overlijdens van de 13.179 patiënten met placebo). De studie was niet opgezet om de impact van gelijktijdig inhalatiecorticosteroïdegebruik vast te stellen, en slechts 47% van de proefpersonen rapporteerden het gebruik van ICS bij de start van de studie.

### Veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP ten opzichte van enkel FP bij astma

Twee multicenter, 26 weken durende studies werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP te vergelijken met deze van enkel FP, één in volwassenen en adolescenten (AUSTRI-studie), en de andere in pediatrische patiënten van 4-11 jaar oud (VESTRI-studie). In beide studies hadden de deelnemende patiënten matige tot ernstige persisterende astma met een voorgeschiedenis van astmagerelateerde hospitalisatie of astma exacerbaties in het voorafgaande jaar. Het primaire doel van elke studie was om te bepalen of de toevoeging van LABA aan ICS behandeling (salmeterol-FP) non-inferieur was aan enkel ICS (FP) in het kader van het risico op ernstige astma gerelateerde voorvallen (astmagerelateerde hospitalisatie, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundair doel, op vlak van werkzaamheid, van deze studies was om te evalueren of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was aan enkel ICS behandeling (FP) in het kader van ernstige astma exacerbatie (gedefinieerd als achteruitgang van astma die het gebruik van systemische corticosteroïden vereist gedurende minstens 3 dagen of een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende-hulpafdeling vanwege astma die systemische corticosteroïden vereiste).

In totaal werden respectievelijk 11.679 en 6.208 proefpersonen gerandomiseerd en ontvingen ze behandeling in de AUSTRI- en VESTRI-studies. Voor het primaire veiligheidseindpunt werd non-inferioriteit bereikt voor beide studies (zie tabel hieronder).

Ernstige Astmagerelateerde Voorvallen in de 26 week durende AUSTRI- en VESTRI-studies.

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

<sup>a</sup> Als de resulterende schatting van het bovenste 95% BI voor het relatieve risico minder dan 2,0 was, werd non inferioriteit geconcludeerd.

<sup>b</sup> Als de resulterende schatting van het bovenste 95% BI voor het relatieve risico minder dan 2,675 was werd non inferioriteit geconcludeerd.

Voor het secundaire werkzaamheidseindpunt, werd in beide studies een reductie gezien in tijd tot de eerste astma exacerbatie met salmeterol-FP ten opzichte van FP. Maar enkel in de AUSTRI-studie was deze reductie statistisch significant:

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

Pediatrische patiënten

Salfuler Easyhaler is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Salfuler Easyhaler in deze jonge doelgroep is niet vastgesteld.

Gebruik van geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten bij astma tijdens de zwangerschap

Een observationele retrospectieve epidemiologische cohortstudie, waarbij elektronische gezondheidsgegevens van het Verenigd Koninkrijk werden gebruikt, werd uitgevoerd om het risico op MCMs te evalueren na blootstelling in het eerste trimester aan monotherapie inhalatie FP en salmeterol-FP relatief tot niet-FP bevattende ICS. Er werd geen placebo vergelijkingsmiddel geïnccludeerd in deze studie.

In het astma-cohort van 5.362 zwangerschappen waarbij in het eerste trimester blootstelling was aan ICS, werden 131 gevallen van gediagnosticeerde MCMs geïdentificeerd; 1.612 (30%) werden blootgesteld aan FP of salmeterol-FP waarbij 42 gediagnosticeerde MCMs werden geïdentificeerd. De aangepaste *oddsratio* voor MCMs die werden gediagnosticeerd tegen 1 jaar was 1,1 (95% BI: 0,5-2,3) voor aan FP blootgestelde vergeleken met aan niet-FP ICS blootgestelde vrouwen met matige astma en 1,2 (95% BI: 0,7-2,0) voor vrouwen met aanzienlijke tot ernstige astma. Er werd geen verschil in het risico op MCMs vastgesteld na blootstelling aan enkel FP versus salmeterol-FP in het eerste trimester. Het absolute risico van MCM volgens de astma ernstgraad varieerde van 2,0 tot 2,9 per 100 aan FP-blootgestelde zwangerschappen wat vergelijkbaar is met de resultaten van een studie van 15.840 zwangerschappen die niet werden blootgesteld aan astmabehandelingen in de 'General Practice Research Database' (2,8 MCM voorvallen per 100 zwangerschappen).

### Inspiratoire piekstroomsnelheid door de Easyhaler inhalator

Een gerandomiseerde, open-label placebo studie werd uitgevoerd bij adolescenten en volwassen astma patiënten (12-64 jaar), oudere astma patiënten ( $\geq 65$  jaar) en bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) ( $\geq 50$  jaar) (N=165) om de inspiratoire piekstroomsnelheid te evalueren en andere gerelateerde inhalatieparameters die volgen op een inhalatie van een Easyhaler inhalator vergeleken met inhalatie van een multi-dosis droogpoederinhalator die reeds op de markt is. De data van deze studie tonen aan dat de patiënten in staat waren om door de Easyhaler inspiratoire stroomsnelheden te behalen die vergelijkbaar waren met de stroomsnelheden die behaald werden met een alternatieve, goedgekeurde multi-dosis droogpoederinhalator die dezelfde werkzame stoffen bevatte. De gemiddelde inspiratoire piekstroomsnelheid die behaald werd bij de patiënten was ongeveer 70 l/min, een stroomsnelheid waarvan geweten is dat beide bestudeerde inhalatoren vergelijkbare hoeveelheden geneesmiddel afleveren in de longen. Eén patiënt had een inspiratoire piekstroomsnelheid onder 30 l/min; voor de inspiratoire piekstroomsnelheden lager dan 45 l/min bleek er geen clustering te zijn volgens leeftijd of ernst van de ziekte.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Voor farmacokinetische doeleinden kan elk bestanddeel apart worden beschouwd.

### Salmeterol

Salmeterol is lokaal in de long werkzaam. Daarom zijn plasmagehaltes 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 zeer 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 personen 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 gebeurt in het begin snel en vervolgens langdurig. De rest van de geïnhaleerde dosis kan worden ingeslikt, maar draagt minimaal bij tot de 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-eiwitten bedraagt 91%.

Fluticasonpropionaat wordt heel 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.

### Pediatrische patiënten

Salfuler Easyhaler wordt niet aanbevolen voor gebruik in kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Salfuler Easyhaler is in deze jonge populatie niet vastgesteld.

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

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

In dierstudies naar reproductietoxiciteit is aangetoond dat glucocorticosteroiden tot misvormingen leiden (schisis, skeletafwijkingen). De resultaten van deze experimentele dierstudies lijken niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. Dierstudie met salmeterol duidde alleen op embryofoetale 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. Noch salmeterolxinafoaat, noch fluticasonpropionaat hebben enig potentieel getoond voor genetische toxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat (dat melkeiwitten bevat)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Zoals verpakt voor verkoop: 2 jaar

Na de eerste opening van het foliezakje: 2 maanden. Bewaren beneden 25 °C. Beschermen tegen vocht.

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

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

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

De multi-dosis poederinhalator bestaat uit zeven plastic delen en een roestvrijstalen drijfveer. De plastic materialen van de inhalator zijn: polybutyleentereftalaat, lage dichtheid polyethyleen, polycarbonaat, butadieen-styreen en polypropyleen. De inhalator zit verzegeld in een foliezakje en verpakt met of zonder een beschermend omhulsel (polypropyleen en thermoplastische elastomeer) in een kartonnen doos.

##### Verpakkingsgrootten:

1, 2, of 3 inhalatoren die 60 doses bevatten, met of zonder beschermend omhulsel.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

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

RVG 121013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2018

Datum van laatste verlenging: 15 maart 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 december 2022